

VILNIAUS UNIVERSITETAS

VIOLETA BARTUŠKIENĖ

AUGIMO PROGRAMAVIMAS PRENATALINIŲ LAIKOTARPIU:
EKSPERIMENTINIS MOTININIŲ ŽIURKIŲ NEPAKANKAMOS
MITYBOS IR PALIKUONIŲ FIZINĖS BŪKLĖS SAJŲ TYRIMAS

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, Medicina (06 B)

Vilnius, 2016

Disertacija rengta 2012–2016 metais Vilniaus universitete, Medicinos fakultete, Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedroje.

Mokslinė vadovė:

Prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

TURINYS

TURINYS.....	3
1. ĮVADAS.....	5
1.1. Darbo aktualumas ir reikšmė	6
1.2. Darbo naujumas	8
1.3. Darbo tikslas ir uždaviniai	8
1.4. Ginamieji teiginiai.....	9
1.5. Disertacijos autorės indėlis į nagrinėjamą problematiką	9
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
2.1. Augimo programavimas ir epidemiologinė antsvorio ir lėtinių neinfekcinių ligų situacija	10
2.2. Epigenetiniai pokyčiai.....	17
2.3. <i>In utero</i> mitybos ribojimo pasekmių lytinis dimorfizmas.....	21
2.4. Mitybos iki nėštumo svarba organizmo raidai	24
2.5. Augimo programavimo padariniai	26
2.5.1. Hormoniniai pokyčiai	26
2.5.2. „Atsigriebimo fenomenas“ ir antsvoris	30
2.5.3. Širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiai	33
2.5.4. Kiti organizmo pokyčiai	35
2.6. Eksperimentai su gyvūnais augimo programavimo tematika	37
2.6.1. Gyvūnų modelių pasirinkimo prielaidos	37
2.6.2. Prenatalinio augimo programavimo pasekmių tyrimai	38
2.6.3. Motinos mitybos ribojimo per vaikingumą laipsniai.....	39
2.6.4. Baltymų trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui	40
2.6.5. Angliavandenių trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui.....	43
2.6.6. Riebalų trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui	43
2.6.7. Mineralinių medžiagų ir vitaminų trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui	44
2.6.8. Medžiagų apykaitos pokyčiai keliose palikuonių kartose	45
2.6.9. <i>In utero</i> mitybos ribojimo sukelti palikuonių elgsenos pokyčiai..	47
2.7. Galimos prevencijos priemonės	48
2.8. Apibendrinimas.....	49
3. TYRIMO METODAI IR APIMTIS.....	51
3.1. Žvalgomasis tyrimas	51
3.2. Pagrindinis tyrimas.....	52
3.3. Mitybos sąlygos.....	54
3.4. Eksperimentinių gyvūnų laikymo sąlygos	55
3.5. Poravimo procedūros	56
3.6. Biometrinis augimo vertinimas	56
3.7. Nejaautos sukėlimo procedūros ir žudymo būdai	58
3.8. Kraujo tyrimai	58
3.9. Histomorfologinė organų analizė	59
3.10. Statistinė analizė.....	60

4. REZULTATAI.....	61
4.1. Žvalgomasis tyrimas	61
4.1.1. Pirmosios kartos palikuonių augimo dinamika.....	61
4.1.2. Antrosios kartos palikuonių augimo dinamika.....	63
4.1.2. Antrosios kartos palikuonių išgyvenamumas.....	71
4.2. Pagrindinis tyrimas.....	74
4.2.1. Pirmosios palikuonių kartos gimstamumo rodikliai	74
4.2.2. Pirmosios palikuonių kartos augimo dinamika.....	75
4.2.3. Kiti pirmosios palikuonių kartos biometriniai rodikliai	82
4.2.4. Pirmosios palikuonių kartos kraujo rodikliai.....	86
4.2.5. Pirmosios palikuonių kartos organų biometrinė ir histomorfologinė analizė.....	90
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	98
5.1. Pirmosios kartos palikuonių gimstamumo rodikliai	99
5.2. Dviejų kartų palikuonių kūno dydžio raidos ypatumai	100
5.3. Pirmosios kartos palikuonių kraujo rodikliai	104
5.4. Pirmosios kartos palikuonių histomorfologiniai rodikliai	105
5.5. Antrosios kartos palikuonių išgyvenamumo rodikliai	107
5.6. Apibendrinimas	108
6. IŠVADOS.....	110
7. DOKTORANTŪROS LAIKOTARPIU PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS.....	113
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	116
9. PADĖKA.....	157

SANTRUMPOS

KMI – kūno masės indeksas	IGF-2 – į insuliną panašus II tipo augimo veiksnys
KŠL – koronarinė širdies liga	REM – greitų akių judesių miego stadija
JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos	RBC – eritrocitai
Proc. – procentai (%)	HGB – hemoglobinas
CpG – citozino-guanino dinukleotidai	HCT – hematokritas
miRNR – mikroRNR	MCV – vidutinis eritrocito tūris
MeCP2 – metil CpG prisijungiantis baltymas-2	MCH – vidutinis hemoglobino kiekis eritrocite
HDACs – histonų deacetilazės	MCHC – vidutinė hemoglobino koncentracija eritrocite
HMTs – histonų metiltransferazės	RDW – eritrocitų pasiskirstymas pagal dydį
Dnmt1 – DNR metiltransferazė-1	PLT – trombocitai
GR – gliukokortikoidų receptoriai	MPV – vidutinis trombocitų tūris
11βHSD-2 – II tipo 11β-hidroksisteroid-dehidrogenazė	WBC – leukocitai
PEPCK – fosfoenolpiruvato karboksi-kinazė	LYM – limfocitai
CNS – centrinė nervų sistema	MONO – monocitai
IGF-1 – į insuliną panašus I tipo augimo veiksnys	NEUTR – neutrofilai
	EOS – eozinofilai
	HE – hematoksilinas ir eozinas

1. ĮVADAS

1.1. Darbo aktualumas ir reikšmė

Individo sveikatai svarbūs ne tik jo aplinkos ir gyvenamosios veiksniai, bet ir ankstyvoji raida, ypač kritiniais augimo tarpsniais, tokiais kaip gemalo ar vaisiaus laikotarpis. Be to, palikuonio augimą ir fizinę būklę lemia ilgalaikė motinos medžiagų apykaitos išteklių būklė (1), todėl būtina nagrinėti motinos mitybą dar iki nėštumo. Temos aktualumą patvirtino ir atliktas žvalgomas empirinis tyrimas, kurio rezultatai atskleidė tolimąsias mitybos ribojimo iki nėštumo (vaikingumo¹) pasekmes net antrojoje palikuonių kartoje. Pastaruoju metu yra daug duomenų apie motinos mitybos pobūdžio per nėštumą sąsajas su tam tikromis ligomis (pvz., antsvoriu, cukriniu diabetu, širdies ir kraujagyslių ligomis bei kitomis sveikatos problemomis). Tačiau stinga tyrimų, kurie nagrinėtų motinos mitybos iki nėštumo ryšį su bendra vaiko sveikatos būkle. Motinos mitybos iki nėštumo ryšį su antrosios ar dar vėlesnių kartų palikuonių fizine būkle nagrinėja vos kelios studijos. Nustatyta, kad maisto stoka per nėštumą gali lemti kelių palikuonių kartų medžiagų apykaitos pokyčius. Moksliniai tyrimai aprašo įvairias *in utero* mitybos ribojimo pasekmes palikuoniui: mažas gimimo svoris (2–4), vėlyvas lytinis brendimas (5, 6) ir ankstesnis reprodukcinis senėjimas (7), endokrininės ir nervinės medžiagų apykaitos reguliacijos pokyčiai (8–16), nutukimas (17–21), neadekvatus imuninis atsakas (22–24), didesnė rizika sirgti lėtinėmis ligomis suaugus (25–32) ir kognityvūs ar net cirkadinio ritmo pokyčiai (33–36), kurie gali būti perduodami ne tik pirmajai palikuonių kartai, bet ir ateities kartoms.

Nepakankamos mitybos problema aktuali visame pasaulyje: 1 iš 9 žmonių (795 milijonai) kenčia bada, o kalbant apie vaikus, šis santykis siekia 1 iš 4 (37, 38). Deja, šis klausimas aktualus ir aukšto pragyvenimo lygio šalyse, kur klesti itin liekno kūno kultas, kai net ir normalaus svorio jaunos moterys dažnai laikosi dietų. Kaip minėta, dauguma tyrimų išskirtinį dėmesį teikia *in utero* aplinkai, o

¹ Eksperimentiniuose tyrimuose su gyvūnais nėštumui apibūdinti vartojamas terminas – vaikingumas.

motinos metabolinio potencialo raidos laikotarpis – sąlygos ir fizinė būklė iki nėštumo – mažai tyrinėjami. Atliktos vos kelios tokio pobūdžio studijos. Tyrimai sieja didelį svorį iki nėštumo su nėštumo rizikomis, makrosomija, vaiko antsvoriu ir susijusiomis ligomis (39–44). Nepakankamas motinos svoris aprašomas retai, bet gali lemti priešlaikinį gimdymą, mažą naujagimio gimimo svorį ar būti ankstyvos jo mirties priežastimi (42–48). Tolesnės pasekmės palikuoniui lieka mokslinio intereso užribyje – yra vos keletas tikslinių tyrimų, aprašančių šio laikotarpio svarbą (49–51).

Be to, nors ir pakankamai tyrinėjamas, šis reiškinys retai analizuojamas viso gyvenimo metu, vadinasi, galimos pasekmės palikuoniui yra aprašomos neišsamiai ir nepakankamai. Didžioji dalis medžiagų apykaitos pokyčių gali išryškėti arba, atvirkščiai, organizmo adaptaciniams ir kompensaciniams mechanizmams veikiant, normalizuotis antrojoje gyvenimo pusėje. Reikia pažymėti, kad esami tyrimai dažniausiai nagrinėja tik nėštumo sąlygų įtaką, atliekami surinkus mažas tiriamųjų imtis ir galimus medžiagų apykaitos pokyčius tiria fragmentiškai – eksperimentiniai gyvūnai sunaudojami vos keletui žymenų iširti ir nesudaromas išsamus medžiagų apykaitos pokyčių vaizdas. Vadinasi, brandaus amžiaus individų medžiagų apykaitos pokyčius stebėti tikslinga mokslinė ir etinė prasme. Be to, reikšmingų rezultatų gaunančios studijos yra publikuojamos dažniau, todėl patikimą ryšį tarp prenatalinės gerovės ir sveikatos būklės suaugus įvertinti sunku. Skirtingi atliktų tyrimų rezultatai ir hipotezių nepakankamumas reikalauja holistinio ir ilgalaikio fizinės būklės ir medžiagų apykaitos pokyčių įvertinimo. Todėl šiuo tyrimu buvo siekiama nustatyti motinos mitybos stokos ir kelių kartų palikuonių fizinės būklės sąsajas iki spontaninės žiurkių palikuonių mirties ir visapusiškai įvertinti bei apibendrinti biometrinius žiurkių palikuonių augimo, morfologinius bei kraujo rodiklių pokyčius, atspindinčius maisto medžiagų ribojimo pasekmių raišką skirtingais amžiaus tarpsniais.

1.2. Darbo naujumas

Tyrimu siekiame kompleksiškai ištirti motinos mitybos lemtus kelių kartų palikuonių biometrinius, kraujo sudėties, histomorfologinius ir gyvenimo trukmės pokyčius. Šis tyrimas skiriasi nuo kitų mitybos ribojimo laikotarpiu (buvo ištirti motinų, kurioms iki vaikingumo ir jo metu ribotas maistas, palikuonys), trukme (stebėtos dviejų palikuonių kartų žiurkės iki natūralios mirties) ir kompleksiskumu (vertinti kūno biometriniai rodikliai, kraujo sudėtis, organų morfologiniai rodikliai).

1.3. Darbo tikslas ir uždaviniai

Tikslas: įvertinti nepakankamos motinos mitybos iki vaikingumo bei jo metu ir dviejų kartų palikuonių fizinės būklės (biometrinių, morfologinių ir medžiagų apykaitos rodiklių) kitimų ryšį skirtingais ontogenezės laikotarpiais.

Uždaviniai:

1. Nustatyti bendrąsias žiurkių palikuonių kūno svorio ir gyvenimo trukmės tendencijas dviejų palikuonių kartų žvalgomoju tyrimu.
2. Išnagrinėti kūno svorio ir papildomų pirmosios kartos žiurkių palikuonių kūno biometrinių rodiklių kitimo tendencijas.
3. Išnagrinėti pirmosios kartos žiurkių palikuonių kraujo sudėties rodiklių kitimo tendencijas.
4. Išnagrinėti pirmosios kartos žiurkių palikuonių histomorfologinių rodiklių pokyčius.

1.4. Ginamieji teiginiai

1. Palikuonio fizinės būklės dinamika per gyvenimą priklauso nuo motinos mitybos nėštumo metu ir iki jo.
2. Palikuonio organizmo adaptaciniai mechanizmai per gyvenimą dalį mitybos ribojimo lemtų pasekmių gali kompensuoti.
3. Egzistuoja palikuonio organizmo reakcijos į motinos mitybos ribojimą lytinis dimorfizmas.

1.5. Disertacijos autorės indėlis į nagrinėjamą problematiką

Disertantė dalyvavo visuose tyrimo vykdymo etapuose. Savarankiškai ir padedama darbo grupės, atliko motininių patelių šėrimo ir poravimo procedūras, palikuonių stebėjimo, svėrimo, matavimo, kraujo mėginių ėmimo ir paruošimo, laboratorinių gyvūnų skrodimo, organų ir audinių mėginių paruošimo ir histologinių preparatų analizės procedūras, atliko gautų duomenų statistinę analizę. Padedama disertacijos vadovės ir darbo grupės, interpretavo ir apibendrino duomenis, rengė publikacijas. Remdamasi disertacijos duomenimis, disertantė parengė ir pristatė pranešimų tarptautinėse ir Lietuvos konferencijose.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Augimo programavimas ir epidemiologinė antsvorio ir lėtinių neinfekcinių ligų situacija

Šiuo metu dar negalima aiškiai atsakyti, kokia yra antsvorio ar su juo susijusių lėtinių neinfekcinių ligų etiologija. Įvairių epidemiologinių tyrimų su žmonėmis bei eksperimentų su gyvūnais, ieškančių ryšio tarp prenatalinės gerovės ir organizmo rizikos sirgti lėtinėmis ligomis suaugus, rezultatai prieštaringi, o ypač nelengva analizuoti šias pasekmes per gyvenimą. Todėl gautus rezultatus būtina kritiškai įvertinti ir tinkamai apibendrinti.

Pandeminės antsvorio ir lėtinių ligų plitimo tendencijos kelia rimtą pavojų visuomenės sveikatai. Šių reiškinių gausėjimą ne visuomet pavyksta paaiškinti vien tik ydingu gyvenimo būdu ar paveldimumu. Mokslo pasaulyje daugėja įrodymų, kad nesubalansuota mityba, fizinio aktyvumo stoka ar įgimtas polinkis – anaipol ne vienintelės svorio didėjimo prielaidos. Vadinasi, ieškant priežastingumo turėtų būti kreipiamas dėmesys ir į tarpinį komponentą – aplinkos poveikį *in utero* organizmo raidai, pavyzdžiui, motinos mitybą.

Spėjimų ir pastebėjimų, kad motinos gerovė iki nėštumo ar jo metu gali būti kritiškai svarbi tolesnei palikuonio gerovei, atsirado jau seniai (52). Vis dėlto mokslinės prielaidos tokiam ryšiui patvirtinti yra santykinai naujos. Hipotezių, teigiančių, kad tam tikros medžiagų apykaitos reakcijos gali būti paveikiamos motinos mitybos, buvo iškelta XX a. pradžioje, tačiau pirmasis nuodugniau įsigilinti į šį reiškinį ryžosi Jungtinės Karalystės mokslininkas D. J. Barker (1992 m.), pasiūlydamas prielaidą, kad nepakankama vaisiaus mityba gali lemti organizmo „taupymo“ režimo įsijungimą, mažą gimimo svorį ir imlumą nutukimui, diabetui, širdies ir kraujagyslių ligoms (53). Ši teorija buvo mokslo pasaulio priimta ir 1995 m. pervadinta į „Barkerio hipotezę“. Nuo to laiko išsivysčiusiose, o vėliau ir žemesnio gyvenimo lygio šalyse (turimos omenyje šalys, kurioms būdinga nedidelė perkamoji galia, mažas bendrasis vidaus produktas ir kiti ekonominės pažangos vertinimo rodikliai, pvz., vargingesnės

Afrikos ar Pietų Amerikos valstybės) šiuo klausimu intensyviai vykdomi įvairūs moksliniai tyrimai, vertingi siekiant išsiaiškinti vaisiaus mitybos reikšmę ateities ligų raidai. Vaisiaus augimo sulėtėjimas – vertinga adaptacija, pritaikant individą gyventi aplinkoje, kurioje gali trūkti mitybos išteklių (54). Tai reiškia, kad organizmas yra „užprogramuojamas“ veikti tausojančiu režimu, suteikiančiu pranašumą išlikti kilus nepritekliui (8, 55). Evoliuciniu aspektu šį moderniajai visuomenei nenaudingą ypatumą galime aiškinti tuo, kad spėjimas apie ateities mitybos sąlygas nebūtinai turi būti tikslus, kad būtų taikomas (56), o veikia rizikuojama, remiantis gaunamos naudos principu. Prognozuoti gyventi pertekliuje, bet gimti skurdžioje aplinkoje yra daug pavojingiau nei atvirkščiai. Kitaip tariant, dar *in utero* vaisius yra išmokomas taupyti maisto medžiagas, kuo daugiau jų sukaupti ir taip pasiruošti tikėtina „badmečio“ pasikartojimo situacijai. Toks adaptacinis medžiagų apykaitos reguliavimas dar vadinamas augimo programavimu.

Barkerio hipotezės varikliu tapo mažas gimimo svoris. Šį rodiklį, kaip *in utero* augimo sulėtėjimo pasekmę (2–4, 57), žymintį ne tik naujagimystės laikotarpio sutrikimus, bet ir tolesnio gyvenimo sveikatos problemas (58–60), grindžia ir kitos studijos. Kohortiniu tyrimu Indijoje nustatyta, kad mažo gimimo svorio naujagimiai (< 2,5 kg) dažniau serga vainikine širdies liga (KŠL). Nėgana to, ši rizika didėja, jei motinos svoris per nėštumą buvo nepakankamas (mažiau nei 45 kg) (61). Analogiškas išvadas daro ir Lietuvos mokslininkai. E. Jakimavičienė ir kiti (2012 m.) teigia, kad netinkama motinos mityba, žalingi įpročiai ar kiti veiksniai kritiniu augimo laikotarpiu (*in utero*) gali keisti augimo ir raidos dėsningumus ir lemti „taupiojo fenotipo“ raidą ir mažą gimimo svorį (62), galintį tapti daugelio lėtinių ligų priežastimi suaugus (61, 63–65). Kita Lietuvos mokslininkų grupė, tyrusi mažų pagal gestacijos amžių vaikų kontingentą, taip pat skelbia panašias išvadas. Šie vaikai yra liesesni ir mažesni už normalaus svorio vaikus, būdami vienerių ir dvejų metų amžiaus, tačiau vėliau ima prarastą svorį „atsigriebti“ ir auga statistiškai reikšmingai greičiau iki pat šeštųjų gyvenimo metų. Be spartaus kūno masės indekso (KMI) prieaugio, šiems vaikams būdingas ir polinkis į centrinio tipo riebalų

pasiskirstymą. Daroma prielaida, kad prenataliniu laikotarpiu sutrinka riebalinio audinio raida ir atsiranda rezistentiškumas leptinui, lemiantis polinkį į nutukimą ir kitas lėtines ligas (66). Kitu tyrimu taip pat gauti panašūs rezultatai. Labai mažo gimimo svorio vaikų augimas atsilieka nuo normalaus gimimo svorio vaikų ūgio, svorio ir KMI rodiklių iki penktųjų gyvenimo metų (67).

Matyti, kad mažo gimimo svorio atokieji reiškiniai turi daugialypį poveikį vaiko sveikatos būklei ir gali turėti įtakos ne tik sveikatos būklei vaikystėje, bet ir antsvorio ir lėtinių ligų raidai vyresniame amžiuje. Šie ir panašūs tyrimai įrodo biometrinių rodiklių stebėjimo svarbą, siekiant išsiaiškinti bendrąsias individo augimo ir sveikatos būklės tendencijas ir nepalankių sveikatos pokyčių raišką įvairiais ontogenezės laikotarpiais.

Barkerio hipotezė aiškina ir ryšį tarp sutrikusios gliukozės tolerancijos ir ankstyvųjų gyvenimo įvykių. Remiantis šia prielaida, maisto medžiagų stoka ankstyvaisiais gyvenimo etapais sukelia nuolatinius gliukozės apykaitos pokyčius, lemiančius II tipo diabeto ir metabolinio sindromo raidą suaugusiam žmogui. Manoma, kad dėl pokyčių endokrininėje sistemoje sumažėja kasos β ląstelių skaičius (mitybos ribojimą *in utero* patyrusiems naujagimiams 20–40 proc. sumažėja kasos ląstelių skaičius ir funkcinis pajėgumas (sumažėja insulino sekrecija), mažėja gliukozės tolerancija ir vystosi rezistentiškumas insulinui (30, 68). Plačiau lydimieji prenatalinio maisto medžiagų trūkumo reiškiniai aptariami kituose skyriuose.

Paminėtina ir Barkerio hipotezės papildymu tapusi sveikatos ir ligų raidos hipotezė (angl. *developmental origins of health and disease*), vaisiaus augimo sulėtėjimą susiejusi ne tik su nepriteklumi, bet ir pertekliumi jautriausiais augimo laikotarpiais (49, 69, 70), o tai taip pat labai aktualu saikinga mityba nepasižyminčiuose regionuose (pavyzdžiui, Vakarų Europos valstybėse ar Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV)).

Taigi *in utero* mitybos ribojimas lemia daugialypius medžiagų apykaitos pokyčius, kurių pasekme gali tapti jau minėtas „taupus medžiagų apykaitos režimas“, vadinamas „taupiuoju fenotipu“ (angl. *thrifty phenotype*). Taupiojo

fenotipo mokslinių tyrimų sritis itin plati ir daugybė dėsningumų vis dar visiškai neišaiškinta. Dažnai studijos nagrinėja tik tam tikrą ontogenezės laikotarpį ir medžiagų apykaitos aspektą, todėl nelengva jas apibendrinti. Šiuo metu taupiojo fenotipo koncepcija itin aktuali, visų pirma, dėl skurdžių didelės pasaulio dalies gyvenimo sąlygų, taip pat dėl skaudžių istorinių smarkaus mitybos ribojimo patirčių (karai, badmečiai) ir ypač dėl intensyvėjančios migracijos ir urbanizacijos. Nepaisant dažnai nepalankių mitybos sąlygų, besivystančių šalių gyventojams minėti pokyčiai taip pat yra aktualūs (17, 21, 30). Disonansas tarp prenatalinės ir postnatalinės aplinkos gali lemti medžiagų apykaitos pokyčius, kai palikuonių *in utero* raida vyksta skurdžiomis sąlygomis, o gimus susiduriama su drastišku energiniu pertekliumi. Todėl ypatingo sveikatos specialistų dėmesio lėtinių ligų paplitimo kontekste reikalauja būtent žemo ir vidutinio gyvenimo lygio šalys, patiriančios spartų socioekonominių sąlygų gerėjimą (71, 72).

Šiuo metu svorio didėjimo problema ypač aktuali visame pasaulyje, nes net ir tradicinėse bendruomenėse vyksta intensyvūs pokyčiai. Visuomenės iš agrokultūrinių tampa miestietiškos, vis labiau plinta sėdimas gyvenimo būdas ir didelės energinės vertės maisto vartojimas. Lėtinių sveikatos sutrikimų paplitimas didėja tiek senbuovėse aukštos gerovės valstybėse, tiek santykinai neseniai „vakarizuotose“ Rytų Europos valstybėse, ir netgi žemo gyvenimo lygio šalyse (73–75). Lyginant San Paulo (Brazilija) 7–11 metų vaikus, augančius maisto stygiaus ir gerovės aplinkoje, nustatyta, kad skurdesnėmis sąlygomis gyvenančių vaikų organizme riebalų oksidacija yra lėtesnė, galinti lemti nutukimą suaugus (17). Panašias maisto trūkumo *in utero* pasekmes nurodo ir kiti autoriai: centrinį nutukimą (76–78), sumažėjusį atsaką į insuliną (79, 80). Prognozuojama, kad iki 2030 m. Indijoje sergančiųjų diabetu skaičius gali būti didesnis nei kitose šalyse „lyderėse“ (pvz., JAV, Kinija, Indonezija, Pakistanas ir kitos) (81).

Tiriant besivystančių šalių gyventojus, emigruojančius iš vargingų valstybių į išsivysčiusias, medžiagų apykaitos pokyčiai ypač ryškūs. Pavyzdžiui, į JAV emigravusių Majų (Meksika) gyventojų vaikams nustatyta svorio ir galūnių

ilgio pokyčių. Emigrantų vaikų galūnės buvo ilgesnės nei vietinių Meksikos majų. Autoriai teigia, kad tokius pokyčius lemia pagerėjusios gyvenimo sąlygos. Tačiau neapsieinama ir be neigiamų reiškinių: migrantų gretose labai paplitęs antsvoris ir nutukimas, kuris visai nebūdingas Meksikos majams, ko gero, dėl skurdžių vietos gyvenimo sąlygų (82). JAV taip pat buvo atlikta keletas nacionalinio lygmens imigrantų tyrimų (50 valstijų). Tyrėjai nustatė, kad azijiečių ir meksikiečių paaugliai, gimę valstijose, yra labiau linkę nutukti ir sirgti lėtinėmis ligomis nei pirmosios emigrantų, gimusių svečioje šalyje, tačiau atsikrausčiusių gyventi į valstijas, kartos (83–85). Įvairių studijų rezultatai rodo, kad užsienio kilmės imigrantai greitai perima vakarietiškus įpročius (86, 87). O neigiamas poveikis ateities palikuonių sveikatai autorių paprastai aiškinamas akultūracija – organizmo, „nepritaikyto“ gyventi teigiamos energinės pusiausvyros (t. y. netinkamos mitybos, nepakankamo fizinio aktyvumo ir didelio žalingų įpročių paplitimo) aplinkoje, adaptacija. Vis dėlto yra ir tyrimų, teigiančių, kad kuo ilgiau svečioje šalyje gyvena imigrantai, tuo mažesnė yra jų antsvorio ir nutukimo rizika (88, 89).

Tikslaus atsakymo, kodėl „prabangos ligos“ (lėtinės neinfekcinės ligos, paplitusios aukšto gyvenimo lygio šalyse) tokios dažnos šalyse, kenčiančiose nuo itin prastų gyvenimo sąlygų, – nėra. Taip pat lieka neaišku, kodėl tam tikros etninės populiacijos labiau rizikuoja sirgti tam tikromis lėtinėmis ligomis. Yra nustatyti širdies ir kraujagyslių fiziologijos skirtumai tarp etninių grupių (90–92), tačiau atrodo, kad būtent emigracijos ir urbanizacijos sukeltos pasekmės šiame kontekste yra svarbiausios (93–95). Etniniams lėtinių ligų paplitimo ir kūno sudėties (liesa kūno masė ir visceralinių riebalų pasiskirstymas) svyravimams aiškinti yra pasiūlytos kelios hipotezės: didžiąją istorijos dalį žmogų lydėjusioms permainingoms ir kuklioms gyvenimo sąlygoms pritaikyti „taupieji genai“, leidžiantys kaupti ir efektyviai naudoti maisto medžiagas (96); klimatinė adaptacija (97); infekcinės ligos (98); reprodukcinės strategijos pokytis, kai investuojama daugiau išteklių į mažesnę palikuonių skaičių ir nuo raumenų priklausoma gyvensena keičiama į smegenų

raidą ir mąstymo įgalintą gyvenimo būdą (99); mitybos stresai bei *in utero* ir naujagimio aplinkos ypatumai (20, 60, 100, 101).

Taip pat tikslinga aprašyti aukšto gyvenimo lygio valstybių lėtinių neinfekcinių ligų raidos veiksnių situaciją, nes dalis jų sunkiai paaiškinami išskirtinai klasikiniiais antsvorio raidos veiksniais ir smarkiai disonuoja su vyraujančiomis liekno ar atletiško kūno įvaizdžio tendencijomis. Pasaulio sveikatos organizacijos 2014 m. duomenimis, apie 40 proc. pasaulio suaugusiųjų populiacijos turi antsvorio, o apie 13 proc. yra nutukę. Pastarasis rodiklis, palyginti su 1980-aisiais, padvigubėjo (102). Panaši situacija yra ir Europos Sąjungoje. 2008 m. duomenimis, moterų antsvorio ir nutukimo paplitimas siekė 37–57 proc., o vyrų 51–69 proc. (103). Lietuvos gyventojų, turinčių didesnę KMI vidurkį, dalis atitinka pasaulio tendencijas ir didėja. Anot suaugusiųjų Lietuvos žmonių gyvenimo tyrimo, „antsvorio paplitimas 2010–2012 metais tarp vyrų padidėjo nuo 47 proc. iki 61 proc., nutukimo – nuo 10 iki 18 proc. Nutukimo paplitimas tarp moterų nepasikeitė: 2012 metais antsvoris nustatytas 44 proc. moterų, o nutukimas – penktadaliui moterų“ (104). Be to, didelio lėtinių ligų paplitimo problema aktuali ne tik vyresnio ar senyvo amžiaus žmonėms. Pasaulyje sparčiai daugėja II tipo diabetu bei koronarine širdies liga sergančių vidutinio amžiaus suaugusiųjų ir net paauglių (105–108), todėl poreikis paaiškinti šios situacijos priežastis ir būdus išvengti procesui stabdyti taip pat didėja.

Antsvorio pasekmės ne tik sumažina darbingumą, sukelia diskomfortą, bet ir blogina gyvenimo kokybę. Dėl šių priežasčių sergančiųjų lėtinėmis ligomis priežiūrai telkiamos didžiulės lėšos. Pavyzdžiui, vien Jungtinė Karalystė 2004 m. išleido beveik 30 milijardų svarų sterlingų širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti (109), o Europos Sąjungai šios ligos kasmet kainuoja apie 170 milijardų eurų (2003 m. duomenys) (110).

Pandeminio antsvorio ir su juo susijusių lėtinių ligų paplitimo nepavyksta paaiškinti tik didelės energinės pusiausvyros gyvenimu. Todėl vis dažniau kreipiamas dėmesys į ankstyvuosius augimo ir raidos veiksnius, galinčius turėti įtakos individo fizinei būklei. Didelė dalis tyrimų aptinka ryšį tarp motinos

nepalankios mitybos, didelės energinės pusiausvyros palikuonio gyvenamos ir nutukimo tendencijų. Tačiau tyrimų, kompleksiskai tiriančių ir siejančių biometrinius palikuonio rodiklius su fizinės raidos pokyčiais tiek ląstelių, tiek organų sistemų lygmeniu, pasitaiko retai.

Analizuojant vaikų antropometrines situacijas, matyti, kad išsivysčiusiose šalyse problemos mastas didėja – daugiau nei 20 proc. abiejų lyčių vaikų ir paauglių turi antsvorio arba yra nutukę (2013 m. duomenys). Besivystančiose šalyse antsvorio paplitimas nuo 1980 m. padidėjo nuo 8 iki 13 proc. (111). Lietuvoje taip pat matome aiškia šių rodiklių didėjimo tendenciją. Prieš dešimt metų vykdytas jungtinis trylikos Europos šalių, Izraelio ir JAV antsvorio paplitimo rodiklių tyrimas parodė, kad Lietuvos paaugliai buvo vieni liekniausių, o jų antsvorio paplitimas – mažiausias iš nurodytų valstybių: 13-mečių berniukų ir mergaičių šis rodiklis buvo atitinkamai 1,8 ir 2,6 proc., o 15-mečių atitinkamai – 0,8 ir 2,1 proc. Palyginimui – tie patys JAV paauglių rodikliai siekė 10–15 proc. (112). Panašūs rezultatai gauti ir kitais tyrimais: Lietuvos paauglių kūno masės rodikliai buvo mažesni nei kitose šalyse ir nebuvo linkę didėti ar netgi mažėti analizuojant jų dinamiką (113, 114). Vis dėlto šiuo metu situacija yra kardinaliai pasikeitusi. Naujaisiais Lietuvos tyrėjų A. Suchomlinovo ir kitų duomenimis (2016 m.), lyginant 1990 ir 1996 m. gimusių vaikų antsvorio paplitimą, jis padidėjo dvigubai, o nutukimo paplitimas kai kuriose amžiaus grupėse padidėjo netgi iki penkių kartų (115). Panašūs rezultatai gauti ir anksčiau, lyginant 2006 ir 1986 m. rodiklius. Nustatyta, kad šešiamečių Vilniaus miesto mergaičių antsvorio paplitimas taip pat padidėjo (116). Didesnis polinkis į antsvorį ankstyvajame mokykliniame amžiuje aptinkamas ir gretutiniiais tyrimais. Septynerių–devynerių metų amžiaus vaikai buvo labiau linkę būti nutukę, tačiau jiems augant ši tendencija normalizavosi ir Lietuvos vaikai ir paaugliai buvo vieni liekniausių Europoje panašiai kaip ir gretimose šalyse Latvijoje ir Lenkijoje (117).

Tačiau yra ir kita problemos pusė. Net 12,7 proc. 10–13 metų ir 14,6 proc. 14–17 metų Kauno regiono mergaičių svoris buvo nepakankamas (117). Visuotinės lieknėjimo tendencijos ir vyraujantis dailaus ar net išsekusio kūno

propagavimas dažnai lemia nepasitenkinimą savo išvaizda ir intensyviais pastangas lieknėti. Tai ypač būdinga paauglėms, lengvai perimančioms vyraujančias dailaus kūno tendencijas (118). Juolab kad net ir itin lieknos moterys dažnai savo išvaizda nėra patenkintos. Apmaudu, tačiau kūno įvaizdžio problemos labai dažnai būdingos jaunoms merginoms, kurių svoris nėra per didelis.

Kaip žinoma, merginos ir moterys kur kas dažniau koreguoja savo mitybą, nei didina fizinį aktyvumą (119, 120). Neteisingai sudarytų, nepagrįstų ar pernelyg drastiškų dietų pasekmė – organizmo išsekimas, maisto medžiagų trūkumas, įvairūs valgymo sutrikimai. Vis dėlto nesant kliniškai nustatytų valgymo sutrikimų, nepakankamo svorio ar staiga nusialinusių dietomis jaunų moterų sveikata analizuojama retai. Ypač sudėtinga tirti jų palikuonis. Atsiranda hipotezių, kad, tokie moteriai pastojus, net ir maitinantis pavyzdinčiai, būsimam vaikui gali kilti įvairių sveikatos problemų: mažas gimimo svoris, įvairios lėtinės ligos suaugus, pirmalaikė mirtis (2, 4, 51, 121, 122).

Vadinasi, adekvati mityba ir ilgalaikė optimali motinos fizinė būklė svarbi ne tik pačios moters sveikatai, bet ir būsimos vaikų kartos gerovei užtikrinti. Vis dėlto tyrimų, aprašančių tolimąsias motinos mitybos ribojimo pasekmes palikuoniui, ypač holistiniu aspektu, analizuojant biometrinius, morfologinius ir fiziologinius medžiagų apykaitos pokyčių rodiklius, stokojama.

2.2. Epigenetiniai pokyčiai

Literatūroje gausėja duomenų apie neadekvačios *in utero* aplinkos sukeltus ląstelių epigenetinius pokyčius, lemiančius širdies ir kraujagyslių sistemas, medžiagų apykaitos, svorio reguliavimo mechanizmų persitvarkymo reakcijas, pritaikančias organizmą gyventi reiklios aplinkos sąlygomis (123, 124).

Raidos biologai XX a. pradžioje gana griežtai atskyrė paveldimuosius veiksnius (genai), sudarančius augimo ir raidos programą, ir aplinkos veiksnius, prireikus galinčius apibrėžtą programą keisti (125). Kiekvienai

rūšiai yra būdingas tam tikras fenotipo plastiškumas, t. y. normalios fenotipo variacijos adekvačios tam tikrai aplinkai (125). Žinduoliams motinos vaidmuo aplinkos adaptacijoms atsirasti ypač svarbus. Augimo ir raidos metu organizmas gerai prisitaiko prie nepalankių aplinkos poveikių, todėl, net ir gaudamas mažai maisto medžiagų, jis geba prisitaikyti, taupiai jas naudoti ir efektyviai kaupti. Dėl to kūdikio medžiagų apykaita sulėtėja, pakinta augimo trajektorija (126). Atsiranda vis daugiau įrodymų, kad ši adaptacija nėra vienkartinė ir gali būti perduodama keletui palikuonių kartų (51, 127–129). Reaguodamos į žalojantį dirgiklį (maisto trūkumą (130–132)), gimdos kraujotakos sutrikimus (133–135) ar netgi motinos švelnumo ir rūpinimosi palikuoniu trūkumą (136), *in utero* ląstelės „įsimena“ šią patirtį ir perduoda ją dukterinėms ląstelėms. Tačiau visos adaptacinės strategijos kartu su teikiamais pranašumais gali turėti ir neigiamų pasekmių. Ankstyvajam išgyvenamumui ir reprodukcijos funkcijai yra teikiama pirmenybė už tai sumokant ankstyvesniu senėjimu ir atitinkamomis lėtinėmis ligomis. Šios tendencijos būdingos daugeliui gyvūnų, taip pat ir žmogui.

Minėti pokyčiai pasireiškia molekulinio lygmeniu vykstant genų raiškos (epigenetiniams) pokyčiams. Terminas „epigenetika“ reiškia procesą, sukeltą paveldimus genų raiškos pokyčius, neužkoduotus nukleotidų sekoje (125). Individo fenotipas yra sudėtingų sąveikų tarp genomo, epigenomo ir dabartinės bei protėvių aplinkos, galinčios lemti ilgalaikį epigenomo remodeliavimą, rezultatas. Vadinasi, epigenetinės reguliacijos pokyčiai gali sukelti svarbių fenotipo pokyčių. Genetinės informacijos raiška genome yra kontroliuojama labilių chromatinų epigenetinių žymenų. O neadekvatus epigenetinis programavimas gali turėti ilgalaikę įtaką palikuonio sveikatai ir fizinei būklei, taip pat būti perduodamas ateities kartoms (137).

Nepaisant didžiulės mokslo pažangos, tikslūs molekulinio epigenetinio paveldimumo mechanizmai išlieka neaiškūs. Yra išskiriama keletas pagrindinių epigenetinių mechanizmų: 1. DNR metilinimas (metilo grupės įterpimas citozino ir guanino dinukleotiduose (CpG)). 2. Histonų modifikacijos (acetilinimas, metilinimas, fosforilinimas, ubikvitinavimas ir kitos) (138),

kurių metu, keičiantis krūviui, DNR ne taip glaudžiai apsieja histonus ir didėja transkripcijos veiksmų pasiekiamumas). 3. Mažos baltymo nekoduojančios mikroRNR (miRNR) (60, 125). Šių epigenetinių pokyčių esmė – pakeisti chromatino kompaktiškumą ir padaryti jį daugiau ar mažiau pasiekiamą transkripcijos aktyvacijai. Daugiausia ankstyvąją mitybą nagrinėjančių tyrimų tyrinėja DNR metilinimą. DNR metilinimas yra dažna ir stabili žinduolių genomo modifikacija, perduodama per DNR replikaciją ir ląstelės dalijimąsi (139). CpG dinukleotidai paprastai nebūna atsitiktinai išsidėstę genome, o grupuojasi genų promotorių galuose, vadinamosiose CpG salelėse. Šių salelių hipermetilinimas dažniausiai siejamas su transkripcijos represija, o CpG hipometilinimas – su transkripcijos aktyvacija (138). Kaip minėta, DNR metilinimui būdingas stabilumas, o histonų modifikacijos yra santykinai labilios. Metilinimas ir histonų modifikacijos tarpusavyje susiję (140, 141). Metilintą DNR prisijungia metil CpG prisijungiantis baltymas-2 (MeCP2), galintis sutelkti histonus modifikuojančius kompleksus prie DNR. Šiems kompleksams priklauso histonų deacetilazės (HDACs), pašalinančios acetilo grupes (transkripciškai aktyvaus chromatino žymuo) nuo histonų, ir histonų metil-transferazės (HMTs), pavyzdžiui, Suv39H, sukeliančios chromatina kompaktizuojančius pokyčius ir transkripcijos nutildymą (125, 141, 142). Nors miRNR ilgą laiką buvo laikomos genų raiškos veiksniais post-transliacinėse stadijose, atsiranda vis daugiau įrodymų, kad jos taip pat yra labai svarbios ir gali sukelti chromatino remodeliavimą (tiesiogiai sumažindamos genų, koduojančių fermentus, veikiančius chromatino struktūrą, tokių kaip histonų deacetilazės ir metiltransferazės, DNR metiltransferazės, raišką) ir DNR metilinimą (143–145). Vadinasi, DNR metilinimas, histonų modifikacijos ir miRNR nėra nepriklausomos, o veikia kartu ir reguliuoja genų raišką. Pavyzdžiui, šeriant nėščias žiurkes pašaru, kuriame sumažintas baltymų kiekis, pakinta šių gyvūnų palikuonių metabolinis fenotipas: sumažėja DNR metiltransferazės-1 (Dnmt1) raiška, gliukokortikoidų receptoriaus promotoriaus GR1₁₀ raiška ir padidėja jautrumas gliukokortikoidams (146).

Epigenomo variacijos ankstyvomis raidos stadijomis gali lemti medžiagų apykaitos pokyčius ir lėtines ligas po daugelio metų (147). Pavyzdžiui, pašaru, kuriame sumažintas baltymų kiekis, šertų nėščių pelių palikuonims nustatyta padidėjusi gliukokortikoidų receptoriaus (GR) raiška ir sumažėjusi II tipo 11 β -hidroksisteroid-dehidrogenazės (11 β HSD)-2, fermento, inaktyvuojančio kortikosteroidus palikuonių kepenyse, plaučiuose, inkstuose ir smegenyse, receptorių raiška (148). Padidėjęs GR aktyvumas kepenyse padidina fosfoenolpiruvato karboksi-kinazės (PEPCK) raišką ir aktyvumą ir lemia suaktyvėjusią gliukoneogenezę (149).

Be to, minėtos modifikacijos, pažeidimai ar inaktyvacija neapsiriboja tik keliomis ląstelių kartomis, o gali būti perduodami ateities kartoms (ankstyvoji evoliucija). Iš pirmo žvilgsnio epialeliai neturėtų būti perduodami ateities kartoms (150), nes dauguma epigenetinių žymenų per gametogenezę ir embriogenezę yra ištrinami (siekiant užtikrinti besivystančios zigotos totipotentiškumą) (151, 152). Vis dėlto nei histonų kodai, nei DNR metilinimo šablonai nėra visiškai ištrinami ir dalis informacijos gali būti perduodama per zigotos dalijimąsi ir pirmapradžių gemalo ląstelių kartas (153, 154). Vadinasi, epialeliai reprogramavimo gali išvengti ir pasireikšti individo somatinėse ir lytinėse ląstelėse (152, 153, 155). Įrodymų, kokiu mechanizmu tokios modifikacijos yra perduodamos į antrąją palikuonių kartą, – trūksta, tačiau tokių rezultatų gausėja (154). Motininių individų ekspozicija įvairiais žalingais aplinkos veiksniais (stresas, psichoaktyviosios medžiagos, vaistai, endokrininė / medžiagų apykaitos disfunkcija) gali paveikti DNR metilinimo modifikacijų perdavimą ateities kartoms (156, 157). Žiurkės veikiant vinklozolinu arba metoksichloru (pesticidai, kuriems būdingos antiandrogeninės ir estrogeninės savybės) per nėštumą, buvo padidėjęs jų vyriškosios lyties palikuonių nevaisingumas ir sumažėjęs spermatogenezės efektyvumas. Svarbu, kad šie efektai vyriškosios lyties palikuonims buvo būdingi iki ketvirtos jų kartos (158).

Taigi eukariotinių organizmų genomai yra labai adaptyvūs ir geba prisitaikyti prie įvairių aplinkos veiksnių vykstant epigenetinėms genų raiškos modifikacijoms net keliose palikuonių kartose.

Minėti pokyčiai gali lemti neįprastą organizmo jautrumą įprastiems aplinkos veiksniams, pavyzdžiui, teigiamos energinės pusiausvyros sąlygomis *in utero* maisto medžiagų stoką patyręs organizmas suaugęs greičiau nutunka. Pirmykštis žmogus labai priklausė nuo gamtos veiksnių. Vadinasi, netgi sunkiai dirbdamas, dažnai kęsdavo nepriteklus. Yra manoma, kad dažnai badavusio žmogaus genų reguliuojantys mechanizmai skatino riebalų atsidėjimą ir todėl organizmui buvo lengviau išgyventi bado ar nepalankaus sezono laikotarpį (134, 159). Paveldimi fenotipo ar genų raiškos pokyčiai, sukelti mitybos ribojimo, yra adaptacinė organizmo reakcija, leidžianti tausoti maisto medžiagas (123, 160). Kitaip tariant, epigenetinės modifikacijos sumažina gamtinės atrankos įtaką – užuot pašalinus netinkamus genus, jie pagal galimybes pakeičiami ir ši informacija perduodama ateities kartoms. Tačiau moderniaisiais laikais, sėslaus gyvenimo būdo sąlygomis, šios apsauginės reakcijos gali turėti daugiau nepageidaujamų nei „išlikimą užtikrinančių“ pasekmių suaugusiam organizmui.

Vis dėlto tik mechanistiškai analizuojant aprašytus procesus, neįmanoma nustatyti realiai pasireikšiančių organizmo medžiagų apykaitos reakcijų ir jų įtakos ilgalaikiai individo sveikatos būklei ir gyvenimo trukmei, todėl yra tikslinga ištirti daugialypes aprašytų procesų pasekmes individui kūno dydžio ir audinių bei organų sistemų lygmeniu.

2.3. *In utero* mitybos ribojimo pasekmių lytinis dimorfizmas

In utero augimo sulėtėjimas nevienodai pavojingas skirtingų lyčių palikuonims. Manoma, kad berniukų organizmas yra labilesnis ir jie labiau pažeidžiami motinai netinkamai maitinantis (161). Berniukų raida ir augimas *in utero* greitesnis nei mergaičių (162, 163) jau nuo blastocistos stadijos (164). Be to, berniukams būdingesnis sulėtėjęs augimas, placentos anomalijos,

didesnis perinatalinis mirtingumas (165, 166). Keliamos hipotezės, kad berniukus maitinanti placenta funkcionuoja efektyviau, todėl vaisius auga greičiau, tačiau turi mažesnę adaptacinę potencialą (161). Vyrishkosios lyties vaisius auga greičiau ir investuoja į smegenų, o ne placentos augimą, tad taikoma kur kas pavojingesnė augimo strategija ir labiau rizikuojama „nukentėti“ nuo maisto medžiagų ribojimo. Todėl metabolinį stresą *in utero* patyrę berniukai labiau rizikuoja gimti mažesnio svorio, o suaugę sirgti širdies, kraujagyslių ir kitomis lėtinėmis ligomis.

Placenta ilgą laiką laikyta „belyčiu“ organu (167). Tačiau lytinio dimorfizmo kontekste ji įgyja pagrindinį vaidmenį. Iš placentos skersmens galima nustatyti riziką sirgti pirmiau minėtomis ligomis. Ištyrus hipertenzija sergančius pagyvenusius vyrus (Suomijoje), nustatytas aukšto arterinio kraujospūdžio ryšys su mažuoju placentos skersmeniu (168). Tyrimai rodo, kad iš placentos rodiklių didžiausią ryšį su lėtinių ligų rizika turi būtent mažasis, o ne maksimalus placentos skersmuo (161, 168). Didelės minėto rodiklio vertės taip pat aiškinamos adaptacija – trūkstant maisto placenta padidėja, siekdama patenkinti mitybos poreikius. Be placentos skersmens, svarbūs ir kiti naujagimio biometriniai rodikliai. Yra nustatyta, kad vyrishkosios lyties naujagimių galvos apimtis – didesnė, tačiau jie lieknesni. Tai evoliuciniai mainai – vyrishkoji lytis išmaino visceralinę raidą į smegenų raidą. Tuo galima paaiškinti ir didesnę aukšto arterinio kraujospūdžio paplitimą tarp vyrų. Organizmas perskirsto išteklius ir mažina metaboliškai išlaidaus organo – inksto – nefronų skaičių, taupydamas išteklius smegenims (161).

Pagrindiniai eksperimentų su gyvūnais rezultatai bus aprašomi tolesniuose skyriuose. Vis dėlto norėtume pažymėti, kad *in utero* augimo sulėtėjimą patyrusiems palikuonims pasireiškia skirtingos patologijos. Nustatyta, kad nepakankamai maisto gavusių pelių placenta hipometilinama, ypač vyrishkosios lyties palikuonių. Hipometilinimo paveikti regionai skiriasi tarp lyčių. Patelėms genų raiškos pokyčiai koncentruojasi srityse, susijusiose su lipidų apykaita ir neuroraida, o patinėliams – su ląstelių ir organų morfologija (169).

Kadangi atsiradę subląsteliniai pokyčiai nebūtinai lemia šių požymių raišką gimus, būtina tirti realias šių modifikacijų pasekmes biologiniuose modeliuose, izoliuojant motinos mitybos ribojimo įtaką palikuonių fenotipui.

Atliekant eksperimentus su gyvūnais, aptinkama ir patinams būdinga insulino rezistencija ir hiperinsulinemija (170), o riebalinio audinio pokyčiai gali pasireikšti abiem lytims. Patinai svorio priauga dažniau ir daugiau, be to, jiems poodyje ar juosmens srityje kaupiasi riebalai. Patelės taip pat linkusios kaupti riebalus, tačiau joms sumažėja rudojo riebalinio audinio ir silpsta viduląsteliniame kvėpavime dalyvaujančių fermentų aktyvumas (171). Daugiau eksperimentiniuose gyvūnų modeliuose atliktų tyrimų rezultatų pateikiama tolesniuose skyriuose.

Iš epigenetikos perspektyvos lytinis dimorfizmas diskutuojant apie *in utero* aplinkos informacijos perdavimą ateities kartoms aiškinamas DNR metilinimo tvarka, kuri skiriasi moteriškuosiuose ir vyriškuosiuose gonocituose. Tokia asimetrija atsiranda dėl skirtingos DNR metilinimo tvarkos ir laiko. Patelių DNR metilinimas *de novo* vyksta postnatalinėje oocitų brendimo fazėje mejozės I profazėje, o patinėlių ląstelėse – iki gimimo – prospermatogonijose dar iki mejozės (152).

Apibendrinant galima teigti, kad žmonių ir gyvūnų tyrimų rezultatai daugiausia rodo skirtingus lyčių medžiagų apykaitos pokyčius. Dominuojantis šio dėsnio paaiškinimas yra tas, kad iš esmės skiriasi moteriškosios ir vyriškosios lyties palikuonių augimo strategijos. Didesnis patelių jautrumas motinos aplinkai lemia intensyvesnę adaptaciją ir kuklesnius augimo pokyčius, o patinai renkasi minimalius genų raiškos ir medžiagų apykaitos pokyčius, lemiančius prastą adaptaciją ir labiau nukrypusią augimo kreivę (161, 172, 173).

Kaip minėta, fizinės būklės pokyčiai skirtingų lyčių palikuonims skiriasi, todėl sunku pasakyti, ar kurios nors lyties augimo ir raidos strategija yra pranašesnė vykstant ontogenezei. Juolab kad tyrimų, ilgą laiką ir įvairiais aspektais stebinčių abiejų lyčių palikuonių fizinę būklę, yra nedaug.

2.4. Mitybos iki nėštumo svarba organizmo raidai

Itin reikšmingi, tačiau reti moksliniai tyrimai ir teorinės apžvalgos, aiškinančios mitybos iki nėštumo įtaką embriono raidai ir jo sveikatos būklei suaugus. Žmogus, kaip ir daugelis kitų gyvūnų, didžiąją dalį energijos, reikalingos reprodukcijai, sukaupia dar iki apvaisinimo. Motinos riebalų atsargos yra tam tikra garantija, „apdraudžianti“ nuo galimos žalos, – kad nepritekliaus sąlygomis dalį trūkstančių energinių išteklių kompensuos motinos organizmas (50, 174). Šis argumentas yra viena iš Barkerio hipotezės kritikos priežasčių. Barkerio teorija yra kritikuojama kaip pernelyg supaprastinta evoliuciniu požiūriu ir neatkreipianti pakankamai dėmesio į dar iki nėštumo įgytą motinos potencialą aprūpinti embrioną maisto medžiagomis (175).

Jungtinės Karalystės mokslininkai taip pat tyrė grupę tarpukariu gimusių asmenų, siekdami nustatyti placentos rodiklių ir aukšto arterinio kraujospūdžio tarpusavio ryšį. Nustatyta, kad rizika sirgti hipertenzija gali būti susijusi tiek su didelėmis, tiek su nepakankamomis placentos ploto vertėmis. Šių mokslininkų nuomone, kūdikio, kurio motina maitinosi nevisaverčiu maistu, placentos paviršiaus plotas padidėja tik tuo atveju, jei motina pakankamai gerai maitinosi dar iki nėštumo ir placenta turi kompensacinį potencialą paviršiaus plotui padidinti. Iki nėštumo maisto nepritekliaus išsekintos moters organizmas to padaryti neišgali, todėl placentos plotas ir mažasis skersmuo būna gerokai sumažėjęs, o tai įspėja apie hipertenzijos riziką (168). Nedidelis mitybos ribojimas per nėštumą nebūtinai lemia taupiojo fenotipo susiformavimą ir lėtinių ligų atsiradimą suaugus. Nėštumo laikas yra palyginti trumpas ir gera motinos fizinė būklė iš dalies subalansuoja maisto trūkumo per nėštumą pasekmes (176). Didžiausių problemų kyla būtent tada, kai motinos medžiagų apykaitos potencialas yra nepakankamas kūdikio poreikiams užtikrinti, t. y., kaip savo apžvalgoje teigia Jungtinės Karalystės mokslininkas J. Wells (2003 m.), „nepasiteisina ilgalaikė motinos mitybos strategija, turėjusi aprūpinti palikuonį būtinomis maisto medžiagomis net ir nepritekliaus atveju“ (175). Taip nutinka motinai laikantis dietos, badaujant, alinant organizmą pernelyg

intensyvia fizine veikla ir kitais būdais stokojant maisto medžiagų. Jei maisto stokojusi motina nepersileidžia ar nepagimdo negyvo naujagimio, pasirenkama „geriausia įmanoma pasekmė iš blogai prasidėjusios situacijos“, plastiškas embriono organizmas kiek įmanoma prisitaiko ir gimsta mažo gimimo svorio naujagimis (177).

Valgymo sutrikimai (*anorexia nervosa*, *bulimia nervosa* ir kiti) – būdingas reiškinys lieknumo kulto apimtoje moderniojoje visuomenėje. Manoma, kad nuo šių sutrikimų kenčia 5–10 proc. reprodukcinio amžiaus moterų (178). Tyrimų rezultatai liudija apie mažą gimimo svorį ir kitas naujagimio apimtis, priešlaikinį gimdymą (179) ar net prastesnę kognityvią penkerių metų amžiaus vaikų funkciją (180). Pažymėtina, kad persileidimai ar mažas naujagimio svoris minimi ne visose studijose.

Deja, bet šių ankstyvųjų pasekmių poveikis palikuonio raidai, tolesni pokyčiai vykstant ontogenezei nėra tyrinėjami, todėl duomenų apie tolesnę individo fizinės būklės raidą, jo biometrinius, medžiagų apykaitos ir audinių struktūros rodiklius ir gyvenimo trukmę neaptinkama, tad daugiausia diskutuojama teoriniu lygmeniu.

Reikia pažymėti, kad net ir normalaus svorio naujagimis, gimęs maisto medžiagų stokojusiai moteriai, gali būti lėtinių ligų rizikos grupėje. Ypač jei postnatalinėmis sąlygomis susiduria su pasyviu gyvenimo būdu, persivalgymo kultūra. Ši teorija paaiškina, kodėl antsvorio ir lėtinių ligų paplitimas toks didelis besivystančiose šalyse. Mitybos nevisavertiškumo sąlygomis motinos organizmas negali užtikrinti embriono maisto medžiagų poreikio, o „skolintis iš savęs“ gali tik labai nedaug, nes motinos organizmas yra išsekintas nepriteklių ir neturi pakankamai atsargų. Šis reiškinys ypač ryškus analizuojant paauglių nėštumus. Pavyzdžiui, Kamerūne jie sudaro daugiau kaip 10 proc. visų nėštumų. Šios šalies paauglės du kartus dažniau gimdo neišnešiotus, mažo gimimo svorio naujagimius, kurie pagal *Apgar* skalę įvertinami mažiau kaip 5 balais (181). Dalį metabolinio potencialo paauglės organizmas išnaudoja savo augimui ir raidai, tad dėl nepakankamos mitybos iki nėštumo dėl objektyvaus skurdo arba subjektyvių priežasčių (reikėtų prisiminti įvairias tarp paauglių

paplitusias dietas ir dailaus, itin liekno kūno kultą) tinkamos embriono raidos užtikrinimas tampa ypač sunkia užduotimi dėl gerokai sumažėjusio organizmo plastiškumo potencialo (50). Yra įrodyta, kad motinos ar net močiutės svoris iki nėštumo daugiausia lemia kūdikio fizinės būklės rodiklius (182–184). Ko gero, ryškiausias nevisavertės motinos mitybos žymuo yra nepakankamas svoris iki nėštumo, arba, jei nevisavertė mityba regione susiklosčiusi istoriškai, – ūgis ir kiti kūno dydžio rodikliai. Mažas motinos svoris didina riziką persileisti, pagimdyti mažo svorio naujagimį ir kitas perinatalines rizikas (2, 4, 44, 48, 121, 122, 184–188). Svarbu paminėti ir atvirkščią variantą. Literatūroje aprašomas ir ryšys tarp besivystančiose šalyse gyvenančių moterų aukšto ūgio ir padidėjusio jų vaikų mirtingumo (189).

Vadinasi, vaiko gerovei svarbi ne tik motinos mityba per nėštumą, bet ir ypač iki nėštumo, nes sukauptieji motinos energiniai ištekliai yra pagrindas naujo organizmo raidai ir apsauginis veiksnys kilus nepritekliui. Vis dėlto kontroliuojami ir nuoseklūs nepakankamos mitybos iki nėštumo pasekmių tyrimai labai reti, trumpalaikiai ir fragmentiški, o apibendrinamosios išvados dažniausiai daromos teoriniu lygmeniu, todėl būtini nauji validūs moksliniai tyrimai šiems dėsningumams apibendrinti.

2.5. Augimo programavimo padariniai

2.5.1. Hormoniniai pokyčiai

Kaip minėta ankstesniuose skyriuose, motinos mitybos nepakankamumas gali užprogramuoti vaisiaus polinkį sirgti daugeliu medžiagų apykaitos ligų. Nepalanki *in utero* aplinka gali modifikuoti organizmo savireguliacijos mechanizmus ir turėti poveikį įvairių organų sistemų medžiagų apykaitai. Yra manoma, kad sutrikusi reguliacija gali būti antsvorio ir diabeto atsiradimo priežastis.

Nors rezistenciją insulinui, vienam pagrindinių hormonų gliukozės apykaitoje, lemia senėjimas, nutukimas, fizinio aktyvumo stoka ir kiti veiksniai, šiuo metu

yra laikomasi nuomonės, kad periferinė insulino rezistencija nepaaiškina diabeto pandemijos, nes tik 10–15 proc. nutukusių individų suserga cukriniu diabetu, o aplinkos veiksniai galėtų būti patikimesnė ir daugiau atvejų pagrindžianti priežastis (68). Jau kelis dešimtmečius intensyviai vykdomi tyrimai, ieškantys ryšio tarp prenatalinio „bado“ ir insulino apykaitos sutrikimų. Paprastai diabetą sukelia kasos β ląstelių nepakankamumo ir atsparumo insulinui derinys (68). Analizuojant šiuos ypatumus, dažnai remiamasi „taupiojo fenotipo“ hipoteze ir iš jos kylančiomis prielaidomis. Anot C. N. Hales ir D. J. P. Barker (2001 m.), vaisius prisitaiko prie motinos mitybos deficito sumažindamas insulino sekreciją ir jautrumą jam. Autoriai taip pat darė prielaidą, kad dėl maisto medžiagų trūkumo sutrinka kasos Langerhanso salelių kraujotakos ir nervinių signalų raida (190). Įvairių tyrimų, atliktų per pastaruosius penkiolikas metų, rezultatai rodo, kad iš esmės šios autorių prielaidos buvo teisingos, tai patvirtina ypatingą teorinių analitinių apžvalgų svarbą. Sumažinto baltymų kiekio dieta sutrikdo normalią palikuonių kasos raidą ir audinių jautrumą insulinui, būna sumažėjęs naujagimių kasos svoris, vaskuliarizacija, Langerhanso salelių dydis ir β ląstelių skaičius, mažesnė jų replikacija ir spartesnė apoptozė (13, 14). Taip pat sutrikdomas gliukozės atpažinimas, gliukozės stimuliuojama insulino sekrecija, atsiranda gliukozės netoleravimas ir rezistencija insulinui, aprašomas oksidacinis stresas (191). Individui augant β ląstelės nesugeba patenkinti didėjančių insulino poreikių ir, išsekus kasos kompensaciniam pajėgumui, ilgainiui gali išsivystyti diabetas. Nigerijoje atliktas tyrimas taip pat patvirtina šią prielaidą. Septintojo XX a. dešimtmečio pilietinio karo metu *in utero* badavusiems palikuonims, sulaukusiems keturiasdešimties metų, dažniau nustatyta didesnė gliukozės koncentracija, didesnis arterinis kraujospūdis ir antsvoris (30). Viena garsiausių vietovių, kurioje vykdyti kohortiniai nepakankamos mitybos *in utero* pasekmių tyrimai – Nyderlandai. Antrojo pasaulinio karo metu (1944 m.), Vokietijai nustojus tiekti prekes į Nyderlandus, šalį ištiko žiemos badmetis (angl. *Dutch hunger winter*) ir daugelis žmonių gyveno itin skurdžiomis sąlygomis. Nustatyta, kad *in utero* mitybos ribojimą patyrusiems individams

dažniau būdinga gliukozės netolerancija suaugus (192, 193). Jungtinėje Karalystėje vykdyto retrospektyvaus tyrimo duomenimis, asmenys, gimę 1935–1943 m., kuriems buvo nustatyta sutrikusi gliukozės tolerancija ar II tipo diabetas, buvo mažesnio gimimo svorio, galvos apimties ir liesesni (194). Gliukozės apykaitos sutrikimai nustatyti 27 proc. tiriamųjų, kurių gimimo svoris buvo mažesnis kaip 2,5 kg, o daugiau kaip 3,4 kg svėrusių grupėje tokie sutrikimai pasitaikydavo vos 6 proc. tiriamųjų. Mažas gimimo svoris kaip rizikos veiksnys aptiktas ir Italijos nutukusių vaikų tyrimu. Nustatyta, kad mažo gimimo svorio vaikams būdingi mažesni jautrumo insulinui ir β ląstelių funkcijos rodikliai (195). Itin įdomus ir retas perspektyvusis žmonių tyrimas nagrinėjo Ramadano metu per nėštumą pasninkavusias musulmones moteris ir nustatė, kad trečiąjį nėštumo trimestrą mitybą ribojusių moterų organizme nustatomi insulino rezistencijos „pranašai“ – kraujo serumo leptino ir apelinio koncentracijos buvo padidėjusios, o adiponektino ir omentino koncentracijos buvo mažesnės nei kontrolinėje grupėje (196).

Svarbu pažymėti, kad, nors yra atlikta daug eksperimentų su graužikais ir žmonėmis, vis dėlto nėra žinoma, kaip β ląstelių funkcija ir skaičius lemia žmogaus fenotipą (68). Eksperimentiškai yra įrodyta, kad maisto ribojimas avims apvaisinimo ar preimplantacijos laikotarpiu keičia palikuonių miRNR raišką ir gali lemti gliukoneogenezės ir jautrumo insulinui pokyčius (197, 198). Tačiau insulinas nėra vienintelis hormonas, galintis būti svorio augimo po badavimo *in utero* kaltininku. Glaudžiai su kūno svorio hormonine reguliacija organizme susijęs ir riebalinio audinio hormonas leptinas. Leptinas yra itin svarbus energijos homeostazėje. Ištirta, kad maži leptino kiekiai yra susiję su sumažėjusiais lytinių, skydliaukės ir augimo hormonų kiekiais, o dideli – su mažais adrenokortikotropinio hormono ir kortizolio kiekiais (199).

Leptinas praneša CNS apie organizmo energinių išteklių būklę ir skatina specifines adaptacines reakcijas, kurios įjungia „tausojančią, kaupiančią“ medžiagų apykaitos režimą, pavyzdžiui, pavalgius juntamas sotumo jausmas (200). Manoma, kad pagrindinis vykstant evoliucijai susiformavęs leptino vaidmuo yra ne pranešti apie sotumą (išvengti antsvorio), bet įspėti apie maisto

medžiagų trūkumą (išlaikyti adekvačias riebalų atsargas organizme) (201). Todėl paradoksalu, kad dideliais kiekiais sekretuojamas leptinas, nors ir būdamas stiprus apetito slopiklis ir turintis pagerinti insulino veikimą ir sumažinti jo koncentraciją, sukelia hiperfagiją ir dalyvauja antsvorio raidos patogenezėje (202). Dar prieš 20 metų nustatyta, kad nutukusių kraujo plazmoje yra didelė leptino koncentracija, kuri koreliuoja su kūno riebalų kiekiu (203). Vadinasi, nutukę žmonės tampa nejautrūs (rezistentiški) leptinui: didelės riebalų sankaupos pagamina daug leptino ir nervų sistema nustoja į jį reagavusi (204).

Vis dėlto nėra visiškai aišku, ar leptinas yra tik „paleidžiantysis“, ar tikrasis veiksnys tolesnėje *in utero* maisto stygių patyrusių embrionų nutukimo patogenezėje (205–207). Juolab kad gyvūnų ir žmonių leptino apykaita skiriasi (208).

Straipsniai, aprašantys *in utero* maisto nepakankamai gavusių palikuonių skydliaukės hormonų koncentracijas, – reti. Palikuonims nustatomos mažesnės trijodtironino (171, 209) ir tiroksino (210) koncentracijos kraujo plazmoje, rodančios, kad lėtėja medžiagų apykaita.

Matyti, kad medžiagų apykaitos pokyčiai įvairūs ir nevienareikšmiai. Ar hormonų koncentracijos kinta – priklauso nuo to, kokių kritinių augimo etapų organizmas yra veikiamas žalojančio veiksnio, postnatalinės mitybos, palikuonio amžiaus ir lyties. Dažnai tyrimuose, kurių metu buvo stebimos motinos maisto medžiagų ribojimo pasekmės palikuoniui, gauti netgi prieštaringi rezultatai. Vadinasi, būtina holistiškai tirti angliavandenių, riebalų ir baltymų apykaitos situaciją, nagrinėjant fizinę palikuonio raidą reprezentatyvų laikotarpį ir įvairiais aspektais.

2.5.2. „Atsigriebimo fenomenas“ ir atsvoris

Ląstelių apykaitos pokyčiai gali lemti kūno svorio didėjimą virš normos ribų, kuris, kaip minėta anksčiau, atsakingas už daugelio ligų raidą. Prenataliai metabolinį stresą patyręs organizmas, gimęs ir gyvenęs mitybinio priteklaus sąlygomis, gali kur kas greičiau priaugti svorio nei normaliai besivystęs. Įvairių tyrimų rezultatai rodo, kad *in utero* metabolinį stresą patyrę palikuonys gimsta mažesni, tačiau auga greičiau ir jau netrukus yra sunkesni ir ilgesni už kontrolinius (78, 211). Ši tendencija ypač ryški palikuonis šeriant didelio kaloringumo pašaru (205, 212). Šis augimo paspartėjimas vadinamas „augimo atsigriebimu“ (angl. *catch-up growth*), t. y. didelis augimo greitis, viršijantis tam tikram amžiui ar brandai nustatytas statistines normos ribas (213). Tokį terminą pasiūlė mokslininkų grupė: A. Prader, J. Tanner ir G. von Harnack (1963 m.). Atsigriebimo fenomeno tikslas – pagreitinti dėl *in utero* augimo sulėtėjimo atsiliekančio organizmo raidą ir pasivyti bendraamžius, t. y. pasiekti amžiui būdingus augimo rodiklius. Organizmas, paveiktas stipraus dirgiklio (maisto trūkumo), prisitaiko ir keičia įvairius medžiagų apykaitos procesus ir pasiruošia kaupti maisto atsargas. Tačiau skurdžios mitybinės aplinkos sąlygomis to neužtenka normaliems kūno rodikliams užtikrinti. Todėl paprastai *in utero* maisto medžiagų stokojęs palikuonis gimsta mažesnio svorio, tačiau, pakliuvęs į palankias postnatalines sąlygas, greitai „atsigriebia“ trūkstamą svorį. Literatūros duomenys rodo, kad „augimo atsigriebimas“ prasideda žindymo laikotarpiu, kai ribotai gavusios maisto motininės patelės turi pakankamai pieno palikuonims žindyti (žindomo pieno kiekis prilygsta kontrolinei grupei) (78). Nyderlanduose vykdyto tyrimo duomenimis, apie 85 proc. mažo gimimo svorio naujagimių per pirmus dvejus metus patyrė ūgio atsigriebimą (214).

Vienašališkai analizuojant duomenis atrodo, kad atsigriebimo augimas gali būti lemiamą lėtinių ligų patogenezės problema, o sugebėjus išvengti ar sulėtinti augimo atsigriebimą, būtų galima lėtines ligas pašalinti ar bent atitolinti (pvz., modifikuoti į insuliną panašaus 1 tipo augimo veiksnio (IGF-1) epigenetinius

pokyčius (215) ar išlaikyti normalų jautrumą insulinui (216)). Vis dėlto toks organizmo sprendimas gali turėti rimtų motyvų. Nustatyta, kad itin mažo gimimo svorio naujagimių (< 750 g), patyrusių atsigriebimo augimą, buvo kur kas geresni kognityvios raidos rodikliai nei svorio neatsigriebusių naujagimių (211). Pažymėtina, kad atsigriebimo augimas apėmė ne tik kūno svorį ar ilgį, bet ir pakaušio-kaktos apimtį. Vadinasi, neuroraida – itin svarbi organizmo investicijų sritis.

Mityba iki gimimo lemia ne tik suaugusiojo svorį, bet ir kūno riebalų struktūrą. Yra atlikta tyrimų, įrodančių, kad *in utero* metabolinį stresą patyrę kūdikiai suaugę dažniau būna nutukę (ypač būdingas centrinio tipo nutukimas) (79). Paminėtina, kad ankstyvajame amžiuje „užprogramuotas“ riebalų kaupimasis juosmens srityje, kad ir koks būtų antsvoris, didina riziką sirgti su mityba susijusiomis ligomis (76, 78).

Kitas dažnas „atsigriebimo fenomeno“ komponentas – hiperinsulinemija. Atsigriebimo augimui būdingas itin efektyvus kūno riebalų atsidėjimas. Siekiant išlaikyti dideles riebalų atsargas, slopinama termogenezė specifiniuose audiniuose ir gliukozė iš griaučių raumenų yra perskirstoma į riebalinį audinį ir skatina tolesnę lipogenezę *de novo* (217, 218). Maisto medžiagų ribojimo lemta hiperinsulinemija, lydima griaučių raumenų insulino rezistencijos, atsiranda jau nuo pirmųjų teigiamos energinės pusiausvyros mitybos dienų (219) ir išlieka vėliau (220). Toks biocheminių procesų modifikavimas ankstyvuojų gyvenimo laikotarpiu gali lemti suaugusiojo kūno sudėties, medžiagų apykaitos pokyčius ir dalyvauti lėtinių ligų patogenezėje.

Literatūros duomenys taip pat rodo, kad kartais net ir tais atvejais, kai „atsigriebimo fenomeno“ nebūna, palikuonims būdingas padidėjęs jautrumas insulinui (216). Galima manyti, kad jautrumas insulinui, išsekus organizmo kompensacinėms galimybėms, gali pasireikšti insulino rezistencija. Tačiau sumažėjęs funkcinis organizmo pajėgumas ir kiti minėti pokyčiai nebūtinai gali lemti antsvorį ar nutukimą. Įvairiose pasaulio šalyse atliekamais tyrimais neretai gaunami skirtingi postnatalinio gyvenimo svarbos maisto medžiagų trūkumo *in utero* pasekmėms įvertinti rezultatai. Jau atsiranda hipotezių, kad

jei po gimimo palikuonis nesusidurs su antsvorį predisponuojančiais veiksniais, jis ir liks normalių kūno parametrų. Šį teiginį iliustruoja Gambijoje (Afrika) vykdyto kohortinio tyrimo duomenys. S. Moore ir bendraautoriai (2001 m.) lygino vaikų, gimusių bado ir didelės mitybinės gerovės sąlygomis, antropometrinius duomenis bei širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius, tačiau skirtumo tarp grupių neaptiko. Ryšio nebuvimas aiškinamas tuo, kad *in utero* maisto medžiagų stokoje palikuonys ir toliau gyveno nepritekliaus ir reiklios aplinkos sąlygomis, todėl užaugo neturėdami antsvorio (221). Panašūs rezultatai gauti ir Rusijos mokslininkų atliktame tyrime, kai palikuonims, kurių motinos maitinosi nepakankamai, nepasireiškė svorio pokyčių, tačiau atsirado kitokio pobūdžio sveikatos problemų. L. Khoroshinina bei N. Zhavoronkova (2008 m.) teigia, kad vaikystėje ilgai badavusios mergaitės vyresniame amžiuje susirgo diabetu anksčiau, nors jų svoris buvo nepadidėjęs (222).

Vadinasi, daugeliu atvejų pataloginių procesų raidai reikalingi „klasikiniai“ antsvorio atsiradimo veiksniai – didelė paros raciono energinė vertė ir mažas fizinis aktyvumas. Tokiu atveju organizmas, dar *in utero* „paruoštas“ kaupti maisto medžiagas, susiduria su sunkumais gyventi didelio energinių medžiagų kiekio sąlygomis ir, išsekus organizmo prisitaikymo galimybėms, vystosi ligos. Be to, svarbus ne tik pats maisto stygiaus faktas ir trukmė, tačiau ir laikotarpis, kuriuo organizmas patiria metabolinį stresą. Jau minėtu „Olandų žiemos badmečio“ kohortiniu tyrimu nustatyta, kad ankstyvuojų ir viduriniu nėštumo laikotarpiu *in utero* metabolinį stresą patyrę vyrai buvo du kartus labiau linkę nutukti, nei nepatyrę prenatalinio maisto trūkumo jų bendraamžiai (223). Toks ryšys aiškintas maisto medžiagų stygiaus įtaka pagumburio sotumo ir augimo centrų diferenciacijai, o vėlyvuojų nėštumo laikotarpiu badavusiems palikuonims suaugus, padidėjusios rizikos nutukti nenustatyta (223). Yra žinoma, kad besivystantis organizmas ir jo organai yra itin jautrūs kritiniais augimo ir brendimo laikotarpiais. Pavyzdžiui, kasa yra pažeidžiamiausia β ląstelių proliferacijos metu, o inkstai – nefrogenezės. Jei per nėštumą patiriamas maisto medžiagų stygius – susidaro mažiau organo ląstelių. Todėl galima teigti, kad kritiniu metu pradėjęs veikti stresorius gali pakeisti normalų

organizmo sistemų funkcionavimą. Pavyzdžiui, mokslinėje literatūroje teigiama, kad sumažėjęs nefronų skaičius sietinas su aukšto arterinio kraujospūdžio raida suaugus (224). Paminėtina, kad šie pokyčiai nėra tapatūs skirtingoms lytims.

Vadinasi, biometrinė augimo ir raidos pokyčių analizė – informatyvus individo medžiagų apykaitos pokyčių raiškos vertinimo būdas. Atsigriebimo augimas ir kitos palikuonio augimo strategijos leidžia objektyviai įvertinti realias individo reakcijas į žalingų aplinkos veiksnių poveikį.

2.5.3. Širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiai

Sulėtėjęs prenatalinis augimo greitis kartu su augimo akceleracija vaikystės laikotarpiu didina insulino rezistencijos ir širdies ir kraujagyslių ligų riziką suaugus (225, 226). Šio dėsningumo priežastys nėra visiškai aiškios. Pasaulyje vykdoma daugybė tyrimų šia tema. Širdies ir kraujagyslių ligų ryšį su ankstyvojo gyvenimo įvykiais sieja gausūs Švedijos, Jungtinės Karalystės, Japonijos ir Danijos kohortinių tyrimų duomenys (64, 227–229). Analogiškai teigia ir Lietuvos mokslininkai. S. Paulauskienė ir kiti (2011 m.) rašo, kad vaikystėje pasireiškiantis „atsigriebimo fenomenas“ gali turėti įtakos hipertenzijai atsirasti. Todėl galima manyti, kad kritiniai augimo laikotarpiai turi reikšmės hipertenzijos raidai (230).

Be anksčiau minėtų mažo gimimo svorio bei širdies ir kraujagyslių ligų sąsajų, pastaruoju metu literatūroje gausu duomenų, kad šių ligų raidos patogenezėje yra svarbi placenta. Kohortiniais tyrimais nustatytas „U“ formos ryšys tarp placentos ir palikuonių gimimo svorio santykio bei mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų (231, 232). Nustatyta, kad mažiausia kardialinės kilmės mirties rizika yra tada, kai placenta sveria apie 20 proc. naujagimio kūno svorio, ir didėja, kai nukrypstama nuo 20 proc. ribos (231, 232). Tiek per mažas, tiek per didelis placentos svoris yra siejamas su aukštu arteriniu kraujospūdžiu, vainikine širdies liga, insultu ir sutrikusia gliukozės tolerancija

(232). Diskutuojant apie motinos mitybos ribojimą, būtina pasakyti, kad placentai būdingas didelis trofinis plastiškumas. Pavyzdžiui, J. Mao ir bendraautoriai (2010 m.) tyrimu nustatė, kad pelių placentos genų raiška yra adaptivi ir „prisiderina“ prie motinos mitybos. Svarbu ir tai, kad genų raiškos pokyčiams būdingas ryškus lytinis dimorfizmas. Mitybos deficitą patyrusių motinų moteriškosios lyties palikuones maitinusi placenta aktyviai reaguoja į mitybos sutrikimus ir jų organizme yra aptinkama daugiau genų raiškos pokyčių nei patinų (233).

Vertingi ir tyrimų, kuriais analizuojama tam tikrų maisto produktų vartojimo per nėštumą įtaka suaugusio palikuonio sveikatai, rezultatai. Jungtinėje Karalystėje buvo tiriamos nėščiosios, vartojusios daug baltymų turinčio maisto (mėsos ir žuvies) ir vengusios angliavandenių turinčių produktų. Po 30 metų tirti suaugę šių moterų vaikai. Mėsai ir žuviai pirmenybę teikusių moterų vaikams nustatytas padidėjęs sistolinis kraujo spaudimas. Autoriai tokią tendenciją aiškina angliavandenių vengimo lemta aminorūgščių sintezės kofaktorių stoka (pvz., folatai, vitaminas B₆) (234). Reikia pažymėti, kad gauti rezultatai nepriklausė nuo motinos arterinio kraujospūdžio, kūno svorio ir rūkymo nėštumo metu. Vadinasi, nesubalansuota mityba taip pat gali būti metabolinio streso ir ligų ateityje priežastis. Dar vienu analogiškos metodikos tyrimu ieškota ryšio tarp nesubalansuotos mitybos ir hiperkortizolemijos suaugus. Nustatyta, kad motinų, vartojusių daug mėsos ir stokojusių angliavandenių, suaugusių vaikų kraujo plazmoje viršijamas kortizolio kiekis (235). Tai gali būti viena iš ankstyvajame gyvenime „užprogramuotos“ hipertenzijos priežasčių. Kortizolio koncentracija didėja ir streso, ypač ilgalaikio, metu. Padidėjusi gliukokortikoidų koncentracija gali turėti įtakos leptino gamybai ir jautrumui šiam hormonui bei skatinti riebalų kaupimą (236). Taip pat jau minėta, kad sumažintas baltymų kiekis maiste per vaikingumą gali lemti padidėjusį jautrumą gliukokortikoidams (146).

Žinoma, nereikėtų vienu būdu interpretuoti nėščiosios mitybos reikšmės suaugusio palikuonio medžiagų apykaitai, nes atliktiems tyrimams būdingi žmonių populiacijos mitybos tyrimams būdingi ribotumai (nestandardizuotos

sąlygos, pateiktos informacijos tikslumas, kiti trikdantys veiksniai). Be to, kaip minėta ankstesniuose skyriuose, suaugusiojo svoris ir lėtinių ligų rizika daugiausia priklauso nuo dar iki nėštumo sukaupto energinio potencialo ir postnatalinės gyvensenos – mitybos visavertiškumo, atsako į stresą, taip pat gyvenimo būdo ir aplinkos sąlygų. Pažymėtina, kad tyrimų, sistemiškai apibendrinančių ir įvertinančių maisto medžiagų trūkumo iki gimimo bei vaikystės ir suaugusiojo gyvenimo būdo rizikos veiksnių indėlį į lėtinių ligų patogenezę, stokojama, kartais jais gaunami prieštaringi rezultatai, todėl tyrimus būtina tęsti, ypač atsižvelgiant į jų ribotumus.

2.5.4. Kiti organizmo pokyčiai

In utero mityba neapsiriboja vien somatiniais fenotipo pokyčiais. A. Brown su bendraautoriais (2000 m.), tyrę per nėštumą badavusias moteris, ieškojo ryšio tarp *in utero* mitybos ir elgesio sutrikimų suaugusiems palikuonims. Tirdami „Olandų žiemos badmečio“ metu maisto medžiagų stokojusius žmones, mokslininkai nustatė ryšį tarp pirmuoju nėštumo trimestru patirto metabolinio streso ir šizofrenijos raidos (237, 238) bei polinkio į priklausomybes psichoaktyviosioms medžiagoms (239) ir viduriniu ir / ar vėlyvuju nėštumo laikotarpiu patirto badavimo ir afektinių sutrikimų (240).

Kiti autoriai, tyrę Amsterdame praėjusio amžiaus penktajame dešimtmetyje badavusius asmenis, sergančius obstrukcinėmis plaučių ligomis, taip pat aptiko ryšį tarp motinos badavimo ankstyvuju bei viduriniu nėštumo laikotarpiais ir žalos plaučiams (241).

Nėra aišku, ar badavimas *in utero* gali turėti poveikį reprodukciniam pajėgumui. R. C. Painter su bendraautoriais, tyrę „Olandų žiemos badmečiu“ *in utero* maisto medžiagų stokojusius suaugusiuosius, teigia, kad tokios moterys yra vaisingesnės. Be to, jos anksčiau pradeda gimdyti vaikus, jų gimdo daugiau, dažniau gimdo dvynius, o nevaisingumo atvejų pasitaiko retai. Vyrų vaisingumo pokyčių autoriai nenustatė (242). Vis dėlto vėlesnių šiuo laikotarpiu metabolinį stresą patyrusių palikuonių tyrimų autoriai nerado ryšio

tarp *in utero* maisto medžiagų ribojimo ir reprodukcinės funkcijos. Tačiau pripažįstama, kad tam tikras kiaušidžių pažeidimas gali būti, nes studijoje tirtoms moterims paankstėja menopauzė (243).

Dėl metodinių ir etinių problemų, vykdant tyrimus su žmonėmis, dažnai augimo programavimo tyrimuose naudojami laboratoriniai gyvūnai. Tyrimai su laboratoriniais gyvūnais leidžia per trumpą laiką nustatyti mitybos ribojimo laikotarpio įtaką sutrikimams atsirasti, jiems įvertinti ir priežastingumo hipotezėms kelti. Tokie tyrimai leidžia užtikrinti standartizuotas tiriamųjų laikymo sąlygas, nuolatinį stebėjimą ir maksimaliai sumažinti trikdančių veiksnių įtaką.

2.6. Eksperimentai su gyvūnais augimo programavimo tematika

2.6.1. Gyvūnų modelių pasirinkimo prielaidos

Eksperimentai su gyvūnais leidžia atlikti tam tikro veiksnio poveikio gyvam organizmui analizę ir įvertinti sveikatos riziką, tai pat preliminariai numatyti žmogaus organizmo veiklos mechanizmus. Tyrimai su žmonėmis sudėtingi dėl daugybės etinių ir metodinių klausimų, be to, tiriamiesiems būdingas skirtingas gyvenimo būdas ir aplinkos sąlygos. Kartais tyrimus atlikti yra labai sudėtinga arba netgi neįmanoma (ypač kalbant apie vaikų ir nėščiąjų studijas, kuriems riboti mitybą būtų netgi nusikalstama) (244). Be to, eksperimentai su gyvūnais yra kur kas pigesni (gyvūnas trumpiau gyvena, trumpesnė jo vaikingumo trukmė, greičiau auga palikuonys, greičiau galima diagnozuoti ligas). Paminėtina ir tai, kad laboratoriniai gyvūnai yra artimi genetiškai, veisiami ir laikomi standartizuotomis sąlygomis, o žmogus yra veikiamas daugybės išorinių ir vidinių veiksnių, galinčių iškreipti tyrimo rezultatus. Žmogaus gyvenimo trukmė ir etikos reikalavimai riboja ilgalaikių studijų taikymą žmogui, taip pat žmogus susiduria su daugybe aplinkos veiksnių, galinčių koreguoti ar pabloginti prenatalinio maisto medžiagų ribojimo pasekmes (245). Kai kuriais atvejais atliekami kohortiniai retrospektyvieji žmonių tyrimai (pvz., jau minėtas kohortinis „Olandų žiemos badmečio“ tyrimas), tačiau jie reikalauja itin daug laiko, materialiujų išteklių ir tyrimo paklaidos sumažinimo metodų išmanymo. Todėl pasaulyje gausėja eksperimentų su laboratoriniais gyvūnais, siekiant santykinai nebrangiai ir greitai išsiaiškinti išorinių veiksnių poveikį žinduolio organizmui. Moksliniams tyrimams pasitelkiami įvairūs gyvūnai: žiurkės, pelės, kiek rečiau – triušiai, avys, paršeliai ar beždžionės. Žiurkės ir pelės kaip žinduoliai yra ganėtinai artimi žmogui savo genetika, biocheminiais medžiagų apykaitos procesais, organais ir fiziologija (246). Vis dėlto, interpretuojant gyvūnų tyrimų rezultatus, vertėtų atsizvelgti ir į skirtumus tarp rūšių. Grauzikai veda daug palikuonių, taip pat skiriasi šių

gyvūnų brendimo, reprodukcijos ir išgyvenimo strategijos (246, 247). Tačiau, atsižvelgus į anksčiau nurodytas priežastis, dauguma taikomųjų tyrimų atliekami, panaudojant biologinius modelius. Pavyzdžiui, bandant vaistines medžiagas, yra netgi draužiama atlikti tyrimus su žmonėmis, prieš tai neištyrus tų medžiagų poveikio biologiniams modeliams. Biomedicininiams tyrimams dažniausiai naudojamos pelės, tačiau, atliekant specifinius tyrimus (tiriant mitybą, elgseną, toksines medžiagų savybes), geriausiai tinka žiurkės (248). Šie gyvūnai itin tinkami naudoti vietoj kitų modelių, kurie yra ne tokie adaptyvūs ir gerokai brangesni. *Wistar* klonu žiurkės yra viena iš populiariausių šiuo metu biomedicininiuose tyrimuose naudojamų žiurkių padermių.

Mitybos ribojimo įtakos organizmo sveikatos būklei tyrimams šiuos graužikus mokslininkai naudoja jau nuo XX a. (249). Mokslo pasaulyje jau beveik šimtmetį skiriamas ypatingas dėmesys studijoms, tiriančioms maistinių medžiagų, mineralų bei vitaminų įtaką organizmo augimui (52).

2.6.2. Prenatalinio augimo programavimo pasekmių tyrimai

Hipotezės, kad motinos mityba gali turėti įtakos ne tik naujagimio morfologiniams rodikliams, sveikatos būklei, bet ir lemti kūno masės pokyčius suaugus, atsirado neseniai. Tačiau pirmieji bandymai tirti „atsigriebimo fenomeną“ vykdyti dar prieš šimtmetį (oficialiai šis pavadinimas atsirado tik septintajame praeito amžiaus dešimtmetyje). JAV mokslininkai T. Osborne ir L. Mendel (1914 m.) vykdė eksperimentą su suaugusiomis žiurkėmis ir nustatė, kad nepakankamai maistingai šerti graužikai, vėliau, visavertės mitybos sąlygomis, kur kas greičiau priauga svorio nei normaliai šertos jų gentinės (52). Vadinasi, po trumpalaikio mitybos ribojimo organizmas bando gražinti individą į jo amžiui būdingą augimo taką. Mokslinis interesas šiuo klausimu kuriam laikui nuslūgo, bet panašaus pobūdžio tyrimai tęsiami ir pastaruosiu metu. Ypač aktualūs eksperimentai su gyvūnais, kuriuose maisto trūkumas taikomas *in utero* organizmui. Daugeliu tyrimų nustatyta, kad tiek

maisto medžiagų perteklius, tiek jų trūkumas per nėštumą (vaikingumą) gali lemti biometrinius, medžiagų apykaitos, elgsenos ir kitus pažeidimus palikuonims (250).

Vis dėlto mityba iki vaikingumo yra analizuojama labai retai, be to, labai trūksta holistinio palikuonių medžiagų apykaitos pokyčių įvertinimo. Daugelis studijų palikuonis stebi santykinai trumpą ontogenezės laikotarpį, todėl dalis galimų pokyčių gali būti neatskleisti. Ypač turint omenyje, kad reakcijos gali kisti organizmo senėjimo kontekste ir intensyvėti, arba, atvirkščiai, – būti organizmo buferinių mechanizmų subalansuotos.

2.6.3. Motinos mitybos ribojimo per vaikingumą laipsniai

Kaip minėta anksčiau, laboratorijos sąlygomis atliekama daug tyrimų, siekiant išsiaiškinti, kokio laipsnio mitybos ribojimas gali turėti žalojantį poveikį palikuoniui. Paprastai mityba yra ribojama 20–80 proc. Dažniausiai toks trūkumas lemia augimo sulėtėjimą *in utero* ir mažą gimimo svorį. Po augimo sulėtėjimo eina greitas augimo „atsigriebimas“, dažnai aprašomas kaip metabolinių ligų rizikos tolesniame gyvenime veiksnys (251, 252), galintis gerokai sumažinti gyvenimo trukmę (19, 253, 254). C. Laborie ir kt. (2011 m.) savo studijoje tyrė motinines žiurkes, kurioms nuo antrosios vaikingumo savaitės iki nujunkymo buvo 50 proc. ribotas pašaras, ir nustatė, kad jų vyriškosios lyties palikuonys buvo lengvesni už kontrolinius ką tik gimę, nujunkius ir 8 mėnesių amžiaus (255). Be to, aptikti struktūriniai ir funkciniai antinksčių šerdies bei genų raiškos pokyčiai, sumažėjusi katecholaminų koncentracija ir ekskrecija. Autoriai daro išvadą, kad maisto medžiagų stygius per vaikingumą ir žindymą gali veikti suaugusių patinų arterinį kraujospūdį (255). Kitoje studijoje, kurioje pašaro kiekis buvo ribotas 50 proc. tik per vaikingumą, nustatyta, kad ribotai maisto gavę palikuonys gimsta mažesni, tačiau greitai svorį atsigriebia ir supanašėja su kontrolinės grupės palikuoniais. Suaugusių žiurkių palikuonių svorių skirtumų tyrėjai nenustatė, tačiau aptiko kūno sudėties pakitimų: 280 dienų amžiaus palikuonių visceralinių riebalų

kiekis buvo didesnis nei kontrolinių (78). 50 proc. mitybos ribojimas paskutinę vaikingumo savaitę taip pat lemia mažą gimusių jauniklių svorį ir kasos β ląstelių raidos pažeidimus (256). Mitybą ribojant ir per žindymą, galutinai sumažėja β ląstelių dydis ir skaičius bei sutrinka gliukozės tolerancija (257).

Yra ir radikalesnių mitybos ribojimo tyrimų. Nėščių žiurkių paros maisto raciono davinio kiekį sumažinus 70 proc., palikuonys gimsta mažesnio kūno svorio ir gali pavyti savo bendraamžius (258) arba jų nepavyti (259). Jei tokie graužikai po nujunkymo šeriami didelio kaloringumo pašarais, sparčiai auga jų svoris – svoriu jie greitai paveja ir pralenkia kontrolinius patinus. Pažymėtina, kad tiek normaliai, tiek itin kaloringai šertų palikuonių kraujo plazmoje nustatyta atitinkamai 2,0 ir 2,5 karto didesnė leptino koncentracija nei kontrolinių individų. Be to, nustatyti svarbūs adipogenezėje dalyvaujančių genų raiškos pokyčiai, ypač ryškūs, mintant kaloringu maistu (259). Taikant kritinį mitybos ribojimą, pastebėta ir kitų lipidų apykaitą reguliuojančių genų raiškos pokyčių, hiperfagija, hiperinsulinemija ir nutukimas (130, 260).

In utero badavęs organizmas geba prisitaikyti prie naujų aplinkos sąlygų. Tai priklauso nuo mitybos ribojimo dydžio ir ekspozicijos laikotarpio. Vis dėlto ryškūs medžiagų apykaitos pokyčiai vyksta patekus į teigiamos energinės pusiausvyros sąlygas. Gana dažnai studijose analizuojama vos keletas pasirinktų žymenų, o bendras morfologinis biometrinių ir fiziologinių pokyčių vaizdas, stebint individą ilgą laiką, faktiškai nesudaromas.

Poveikiui organizmui svarbus ne tik kiekybinis, bet ir kokybinis paros raciono energinės vertės sumažinimas, nes baltymų, riebalų ar angliavandenių trūkumas motinos maisto davinyje skirtingai veikia palikuonių sveikatos būklę.

2.6.4. Baltymų trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui

Literatūroje gausiai aprašomi tyrimai, kurių metu ribojamas baltymų kiekis. Tokie tyrimai vertingi, siekiant nustatyti baltymų vartojimo ankstyvuojų gyvenimo laikotarpiu reikšmę rizikai sirgti diabetu ir kitomis medžiagų apykaitos ligomis. Motinines žiurkes šeriant mažai baltymų turinčiu pašaru (50

proc. mažiau nei kontrolines), slopinamas embriono augimas *in utero*, palikuonys lėčiau auga, o suaugę dažniau turi aukštą arterinį kraujospūdį (261). Padidėjusią hipertenzijos riziką pastebėjo ir kiti autoriai. Šiuos rezultatus jie aiškino kraujagyslių disfunkcija (kraujagyslių atsipalaidavimo ir jautrumo sutrikimai), renino-angiotenzino sistemos sutrikimais, inkstų nefronų skaičiaus sumažėjimu (262) ir glomerulų morfologijos pokyčiais (263, 264). 15 proc. sumažinus baltymų kiekį jūrų kiaulyčių pašare mėnesį iki vaikingumo ir per vaikingumą, pastebėta, kad palikuonys gimsta mažesni ir dažniau turi padidėjusį sistolinį arterinį kraujospūdį (265). Įdomu tai, kad minėti kraujospūdžio pokyčiai ryškesni patinėliams, o ne patelėms. Be to, patinėliams jų atsiranda anksčiau (258).

Reikėtų atskirai išskirti motinų, kurioms iki vaikingumo buvo ribotas baltymų kiekis, palikuonis tyrusią studiją. Autoriai pastebėjo, kad palikuonims padidėja santykiniai kepenų ir inkstų svoriai bei gliukozės koncentracija kraujyje 94 gyvenimo dieną (vėliau šis ypatumas išnyksta) ir cholesterolio koncentracija 180 dieną (266).

Baltymų *in utero* nepakankamai gavusiems palikuonims dažniau nustatomi gliukozės homeostazės sutrikimai kepenyse (149), sutrikę kasos ląstelių dalijimosi, apoptozės procesai, kasos į insuliną panašaus II tipo augimo veiksnio (IGF-2) genų raiškos sutrikimai (267), hiperglikemija ir diabetas, ypač vyresnio amžiaus vyriškosios lyties palikuonims (3, 268, 269). Mokslininkai taip pat randa subląstelinių struktūrinių ir genų raiškos pokyčių. Palikuonių kepenyse nustatytos epigenetinės modifikacijos, galinčios lemti metabolinį fenotipą, linkusį į intensyvesnę gliukoneogenezę ir pakitusią lipidų apykaitą (146, 270). Taip pat palikuonims, ypač vyriškosios lyties, nustatoma kasos salelių ląstelių mitochondrijų funkcijų sutrikimų (271).

Baltymų *in utero* ribojimas lemia ir imuninės funkcijos pažeidimus. Žiurkėms sutrinka timocitų proliferacija (272), išryškėja intensyvesni oksidacinio streso požymiai (273), naujagimiams paršeliams būdingas mažesnis imunoglobulino A kiekis, uždegimo atsako reguliacijos sutrikimai, didesnis mirtingumas (274).

Reikia pažymėti, kad prenatalinė baltymų stoka lemia ne tik polinkį sirgti lėtinėmis ligomis suaugus, bet ir apetito kontrolę bei maisto pasirinkimą: subrendę palikuonys dažniau renkasi riebų, tukinantį maistą (palyginti su daug angliavandenių ar baltymų turinčiu maistu). Tokios žiurkės greičiau išalksta ir lėčiau pasisotina, todėl suėda daugiau maisto (275, 276), tačiau kai kuriose studijose toks poveikis fiksuotas tik iki 30 savaičių amžiaus (275). Literatūroje apetito padidėjimas (hiperfagija) aiškinamas apetito reguliacijos sutrikimais. Palikuonims, kuriems buvo ribotas baltymų kiekis, nustatomi padidėję oreksigeninių (apetitą keliančių) peptidų (su Agouti susijusio baltymo ir neuropeptido Y) ir sumažėjęs pagumburio anoreksigeninio peptido proopiomelanokortino kiekis (276). Hiperfagija dažnai siejama su leptino rezistencijos atsiradimu, kai hormono koncentracija kraujyje didelė, tačiau organizmas ir toliau funkcionuoja „tausojančiu režimu“. A. Yura ir kiti (2005 m.), tirdami peles, nustatė koreliaciją tarp „badavimo“ per vaikingumą ir palikuonių nutukimo bei hiperleptinemijos (205).

Vis dėlto didelė dalis eksperimentų nenustato *in utero* maisto ribojimą patyrusių palikuonių grupių didesnio pašaro suvartojimo (12, 128), o neseniai atliktos metaanalizės rezultatas – labai silpna arba statistiškai nereikšminga pašaro ribojimo įtaka palikuonių apetitui (277).

Itin reti eksperimentai, kuriais tiriama metabolinį stresą *in utero* patyrusių gyvūnų sveikatos būklė senstant. Anot L. Bellinger ir bendraautorių (2006 m.), prenatalinis augimo sulėtėjimas turi įtakos brandaus amžiaus žiurkių aktyvumui – judėjimo, pasaulio pažinimo ir maitinimosi funkcijoms. Minėti mokslininkai pateikė 9–18 mėnesių amžiaus žiurkių augimo ir kūno sudėties duomenis. Visą vaikingumo laikotarpį ribotai gavusių maisto motinų palikuonys nesiskyrė nei kūno svoriu, nei santykinio visceralinių riebalų kiekiu. Šiems individams nustatytas mažesnis gonadų aplinkos riebalų kiekis (278) ir netgi mažesnis šių individų išgyvenamumas, palyginti su kontroline grupe (19, 51, 279).

Vadinasi, motinos mityba per vaikingumą ar netgi iki vaikingumo gali lemti organizmo fiziologinius pokyčius, kurie vėliau, predisponuojant tam tikroms

gyvensenos, aplinkos, fizinio aktyvumo sąlygoms, gali tapti lemiančiais veiksniais biometriniais, medžiagų apykaitos ir morfologiniams pokyčiams atsirasti ir atitinkamai – įvairių lėtinių ligų raidai.

2.6.5. Angliavandenių trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui

Pastaruoju metu žinoma, kad angliavandenių stoka nėščių žiurkių paros maisto racione taip pat gali sukelti nepageidaujamų pasekmių embriono raidai. K. Koski ir kiti (1986 m.) nustatė, kad mažai angliavandenių turinčiu maistu šertoms nėščioms žiurkėms įvykdavo savaiminiai persileidimai (280, 281), o esant saikingam angliavandenių trūkumui, palikuonys gimsta mažesnio svorio ir atsparesni insulinui (280, 282). Vadinasi, vaikingumui išlaikyti bent minimalus angliavandenių kiekis yra būtinas, o saikingas jo trūkumas lemia taupiojo fenotipo susidarymą palikuonims.

2.6.6. Riebalų trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui

Riebalinės kilmės medžiagų, ypač riebalų rūgščių, stoka maisto racione taip pat gali sukelti nepageidaujamas organizmo reakcijas, ypač ryškias analizuojant palikuonių funkcinius rodiklius. JAV mokslininkas J. T. Brenna (2011 m.) apžvelgė šių medžiagų poreikį primatams, pelėms, žiurkėms ir kitiems gyvūnams ir apibendrino, kad ypač svarbios graužikų augimo ir raidos procesams yra nesočiosios riebalų rūgštys. Nėščių ir žindančių patelių, šertų grūdais ar aliejais, kuriuose gausu linolo ($\omega 6$), tačiau labai mažai linoleno ($\omega 3$) riebalų rūgščių, palikuonims nustatyta biocheminių, nervų sistemos, regos, kognityvių ir elgsenos sutrikimų (245). Dėl $\omega 3$ riebalų rūgščių stokos priimami klaidingi erdviniai sprendimai (283) ir prasčiau įsimenamas kelias (284), pailgėja mokymosi laikas (285) ir motyvacija (286), būdingas hiperaktyvumas, reaguojant į žinomus stimulus, ir sulėtėjęs atsako laikas, reaguojant į naujus (287). Taip pat aprašomi regos analizatoriaus pokyčiai: sutrikusi tinklainės

neovaskuliarizacija (288), elektroretinogramose matomi tinklainės atsako pokyčiai (289), sumažėjęs regėjimo aštrumas (290).

Aptinkama ir somatinių organizmo pokyčių – kinta kaulinio audinio struktūra (291), sutrinka arterinio kraujospūdžio reguliacija (292, 293).

Svarbu paminėti, kad, trūkstant riebalų, energijai gauti gali būti naudojami baltymai (fiziologinėmis aplinkybėmis energijai jie beveik nenaudojami), o jų trūkumas gali lemti raumenų ir organų masės mažėjimą ar kitus pokyčius.

2.6.7. Mineralinių medžiagų ir vitaminų trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui

Mineralinių medžiagų ir vitaminų stygiaus poveikį organizmui *in utero* plačiai išnagrinėjo L. Venu ir kiti (2004 m.). Tris mėnesius šėrę motinines žiurkes pašaru, kuriame 50 proc. sumažintas mineralinių medžiagų kiekis, autoriai nustatė padidėjus palikuonių kūno riebalų masę ir kraujo triacilglicerolių koncentraciją (294). Analogiškos pasekmės buvo ir sumažinus vitaminų kiekį (295). Pavyzdžiui, visiškai pašalinus vitaminą A iš žiurkių pašaro iki vaikingumo ir per vaikingumą, palikuonių gimsta mažiau ir sutrinka jų kūno organų (kepenų, širdies, inkstų ir plaučių) raida (296).

I. J. Padmavathi ir kiti (2009 m.) nustatė, kad, kraujo plazmoje sumažėjus insulino koncentracijai, cinko trūkumas sukėlė ne tik palikuonių insulino sekrecijos, bet ir kūno sudėties pokyčių. Autoriai teigia, kad cinko trūkumą patyrę palikuonys iki šeštojo gyvenimo mėnesio buvo lengvesni už kontrolinius, tačiau vėliau ėmė didėti jų kūno riebalų kiekis ir mažėti liesa kūno masė (297). Ta pati mokslininkų grupė, vertinusi *in utero* magnio stokos (30 proc. rekomenduojamos paros normos, RPN) ilgalaikį poveikį palikuonims, nustatė analogiškus kūno sudėties pokyčius. Autoriai taip pat nustatė sumažėjusią gliukozės stimuliuojamą insulino sekreciją bei suintensyvėjusius riebalų rūgščių sintezės ir transporto rodiklius, ypač kepenyse ir riebaliniame audinyje, kai gliukozės tolerancijos ir insulinui atsparumo rodikliai išliko normos ribose (298). Maža to, ištyrus chromo įtaką kūno masei (45 proc. RPN), taip pat gerokai padidėjo palikuonių kūno svoris ir

riebalų masė (ypač juosmens srityje). Nustatyti ir lipidų apykaitoje dalyvaujančių genų raiškos pokyčiai, ko gero, atsakingi už nutukimo ir lėtinių ligų raidą (299).

Nėščiai patelei stokojant geležies, palikuonys dažniau miršta, gimsta mažesni, turi vidaus organų raidos sutrikimų, o paaugę – aukštesnę arterinę kraujospūdį (300).

2.6.8. Medžiagų apykaitos pokyčiai keliose palikuonių kartose

Daugėja tyrimų, patvirtinančių, kad „taupusis fenotipas“ gali būti perduodamas iš kartos į kartą. Nevisavertės mitybos lemtų medžiagų apykaitos pokyčių perdavimo kitoms palikuonių kartoms tyrimų labai trūksta. Šie tyrimai ilgalaikiai ir reikalauja didelių materialųjų ir žmogiškųjų išteklių, tikėtina, kad būtent todėl šią hipotezę patikrinti praktikoje ryžtasi nedaug mokslininkų.

Nustatyta, kad per vaikingumą baltymų trūkumą patyrusių motinų net antros kartos vyriškosios lyties palikuonys gali būti sunkesni už kontrolinius. Svarbu tai, kad, nepaisant padidėjusio kūno svorio, gliukozės kiekis palikuonių kraujyje dažnai išlieka normalus (128, 301), o kartais hiperglikemija pasireiškia tik antrojoje palikuonių kartoje (25). Autorių nuomone, prenatalinio baltymų trūkumo sukeltos pasekmės gali būti kompensuotos, šeriant palikuonis visaverčiu pašaru žindymo laikotarpiu (128).

Kiti autoriai aprašo padidėjusias cholesterolio, triacilglicerolių, gliukozės, insulino ar leptino koncentracijas, taip pat neuropeptido Y, kepenų genų raiškos pokyčius pirmosios ir antrosios kartos palikuonims (3, 12, 302).

Taip pat mitybos ribojimas *in utero* gali lemti padidėjusį palikuonių arterinį kraujospūdį, azoto oksido (NO) gamybos sutrikimus, kraujagyslių reaktyvumą, sumažėjusį nefronų skaičių iki antrosios ar net iki trečiosios palikuonių kartos (29, 32, 127).

Yra duomenų ir apie genų raiškos pokyčius *in utero* maisto stokojusiems palikuonims. Jų spermose aptinkama daugiau kaip šimtas hipometilintų regionų, beje, atsparių zigotos reprogramavimui, – daugiau kaip 40 proc. jų

išlieka ir nėra panaikinami, ir gali būti potencialiai perduodami kitoms palikuonių kartoms. Tokiu atveju ir antrojoje palikuonių kartoje pasireikštų chromatinio ar audinių struktūros pokyčiai (303).

R. Stewart ir bendraautoriai (1975 m.) tyrė žiurkių, patyrusių baltymų trūkumą iki vaikingumo ir per vaikingumą, palikuonis net iki dvyliktosios palikuonių kartos (304). Nustatytas ne tik didesnis mažo gimimo svorio palikuonių paplitimas, bet ir kūno svorio, ilgio, lytinės brandos rodiklių atsilikimas, palyginti su visavertės mitybos sąlygomis augintomis žiurkėmis. Be to, jų smegenys, hipofizė, skydliaukė, antinksčiai, sėklidės, užkrūčio liauka ir akys buvo didesnės nei kontrolinių, kasa – tokio pat dydžio, o inkstai mažesni nei tinkamai besimaitinusių motinų palikuonių. Pažymėtina, kad pastarajame tyrime poruoti ribotai pašaro gavę patelės ir patinai, todėl nėra visiškai aiškus išskirtinai patelės indėlis į lėtinių neinfekcinių ligų patogenezę suaugusiems palikuonims. Be to, maisto medžiagos buvo ribojamos ir gimusiems palikuonims.

Aprašomos ir išorinių žalojančių veiksnių sukeltų palikuonių sveikatos problemų perdavimo kitoms palikuonių kartoms tendencijos. Pavyzdžiui, motinų patirtas neigiamas alkoholio poveikis gali lemti palikuonių svorio ir žarnyno ilgio pokyčius iki trečiosios palikuonių kartos (305). Veikiant motinas gliukokortikoidais, vyksta gliukoneogenezės proceso pokyčiai, atsiranda gliukozės tolerancijos sutrikimų, kurie normalizuojasi tik trečiojoje palikuonių kartoje (306). Netgi dirbtinis nėščiąjų stresas gali būti nepalankus palikuonims. Varžant motinų judėjimą (20 min.) ir verčiant jas plaukioti (5 min.), gerokai pablogėjo jų vaikingumo rodikliai, palikuonių augimas ir vėlesnė neuroraida, nustatyta genų raiškos pokyčių (ypač miRNR), išliekančių net iki trečiosios palikuonių kartos (307).

Vis dėlto kompleksinių tyrimų, analizuojančių vaikingos patelės mitybos ryšį su palikuonio biometriniais, medžiagų apykaitos ir morfologiniais rodikliais, labai trūksta. Daugelio studijų metu palikuonys stebimi trumpą laiką ir fragmentiškai, todėl nesudaromas išsamus fizinės būklės vaizdas. Kaip minėta, labai stokojama tyrimų su eksperimentiniais gyvūnais, aiškinančių mitybos iki

vaikingumo įtaką palikuonių sveikatai ir kitoms palikuonių kartoms. Mokslo pasaulyje, analizuojant šį klausimą, dažnai remiamasi teorinėmis apžvalgomis ir retrospektyviais žmonių tyrimais, tačiau tyrimų su eksperimentiniais gyvūnais nepakanka.

2.6.9. *In utero* mitybos ribojimo sukelti palikuonių elgsenos pokyčiai

Literatūroje aprašomi ir metabolinį stresą patyrusių žiurkių palikuonių smegenų fiziologijos tyrimai. Nustatyta, kad 50 proc. maisto stoka per vaikingumą neigiamai veikia pagumburį ir sukelia vyriškosios lyties palikuonių erdvinio mąstymo bei atminties sutrikimų (35), o vitaminų B₂, B₁₂, folatų ir cholino nepakankamumas taip pat gali lemti palikuonių elgsenos ir orientavimosi aplinkoje pokyčius (33). ω riebalų rūgščių trūkumo sukeltos elgsenos patologijos aprašytos skyriuje „Riebalų trūkumo motinos maisto davinyje reikšmė augančiam organizmui“.

Meksikos mokslininkai, atlikę prenatalinį baltymų stygių patyrusių žiurkių palikuonių miego tyrimus, nustatė, kad graužikams sutrumpėja gilaus miego ir greitų akių judesių miego (angl. *rapid eye movement sleep*, REM) stadijos, o išskirtiniais atvejais REM stadija išvis išnyksta (308). Net ir jauniems baltymų stygių *in utero* patyrusiems palikuonims būdingi elgsenos pokyčiai iki pat dvyliktosios palikuonių kartos. Nustatyti padidėjusio dirglumo, jautrumo aplinkos garsams pokyčiai, aplinkos pažinimo sutrikimai bei trumpalaikiai galvos drebuliai. Tokiems palikuonims suaugus, išryškėjo elgsenos ir mokymosi sunkumų – sunku pritraukti ir išlaikyti tokių žiurkių dėmesį. Tačiau itin stresinėse situacijose gyvūnai reagavo normaliai: elgėsi aktyviai, stengėsi ištrūkti iš pavojingų situacijų, garsiai cypė. Be to, mitybos ribojimą patyrusių žiurkių palikuonys buvo netvarkingi (nesirūpino kailiuku, nesiprausė) ir dažnai pernelyg jaudrūs (304). Ribotai baltymų gavusiems palikuonims taip pat nustatomi judesio sutrikimai šviesoje, tačiau tamsoje jie elgiasi užtikrintai (278).

2.7. Galimos prevencijos priemonės

Matyti, kad maisto ribojimo ir pertekliaus *in utero* pasekmių – daugybė. Vis dėlto priemonės šiems pokyčiams valdyti ar pašalinti nėra žinomos, tačiau sutariama, kad, planuojant prevencijos kryptis, turi būti ieškoma biologinio kompromiso.

Svarbiausia prevencinė veikimo kryptis turėtų būti subalansuotos ir visavertės mitybos ir adekvačios jaunų moterų ir besilaukiančiųjų fizinės būklės užtikrinimas dar iki nėštumo. Tai galima pasiekti tik mitybos švietimu, mažinant nepakankamą jaunų moterų kūno svorio paplitimą ir vargingiausiuose regionuose tiekiant maisto produktus ir papildus nepasiturintiems (309). Taip pat, investuojant į optimalią mergaičių mitybą, tikėtina, jos sukaups daugiau metabolinių išteklių ir užaugs didesnės. Didesnės moterys gimdo didesnius vaikus, todėl, užkirtus kelią mažam gimimo svoriui, dalies žalos galėtų būti išvengta (126). Juolab kad neturtingose valstybėse nėščios moterys dažnai negauna pakankamai dėmesio dėl kultūrinių priežasčių. Pavyzdžiui, Indijoje vykdytu tyrimu nustatyta, kad nėščiosios ar maitinančios motinos dažnai maitinasi nepakankamai ir negauna jokių mitybos privilegijų ar vertingesnio maisto (310).

Galimos ir tam tikros postnatalinės prevencijos kryptys. Palikuonis skatinant būti fiziškai aktyvius, sumažėja rezistentiškumo insulinui rizika (311). Taip pat, 6 mėnesių amžiaus palikuonims skiriant į insuliną panašaus I tipo augimo veiksnio (IGF-I), pagerėjo hiperfagijos, nutukimo, hiperinsulinemijos, hiperleptinemijos ir hipertenzijos rodikliai (312), o leptino skyrimas naujagimiams (3–13 dieną) normalizavo apetitą, kūno svorį, riebalų masę ir kraujo gliukozės, insulino ir leptino koncentracijas suaugusiems individams (313).

Teigiama, kad folio rūgštis, selenas ar vitaminai C ir E gali būti apsauginis veiksnys, siekiant išvengti genų raiškos, hipertenzijos ir medžiagų apykaitos pokyčių ar bent jau sumažinti potencialią jų žalą (131, 314, 315). Aprašoma, kad kasos salelių ląstelių genų raiškos pokyčiai gali būti panaikinti ar

sumažinti skiriant tauriną (316), sistolinė hipertenzija mažinama glicinu (317), o sutrikęs limfocitų atsakas gali būti aktyvinamas dideliais kokosų ir mažais kukurūzų aliejų kiekiais palikuonių pašaruose (272).

Be konkrečių junginių, tyrinėjama ir galimybė keisti augimo trajektoriją. Mokslininkai kartais svarsto, galbūt būtų naudinga stabdyti atsigriebimo augimą? Vis dėlto toks sprendimas neturėtų būti laikomas tinkama alternatyva, nes svorio atsigriebimo procesas itin svarbus plaučių ir smegenų raidai (250).

2.8. Apibendrinimas

Matyti, kad mitybos ribojimas iki vaikingumo ir per vaikingumą gali turėti įvairių pasekmių individo sveikatai. Literatūroje aprašoma gana daug, bet fragmentinių mitybos ribojimo per vaikingumą pasekmių individo raidai ir fizinei būklei suaugus. Įvairių medžiagų apykaitos sutrikimų tikimybė yra kitokia skirtingais kritiniais augimo etapais ir yra ryškiausia kraštutinėmis sąlygomis: maitinantis nevisaverčiu maistu arba, atvirkščiai, – per gausiai, atsigriebiant svorį vaikystėje arba, atvirkščiai, – kai svorio prieaugis nepakankamas. Ne visos studijos, stebėjusios motinos mitybos ribojimo pasekmes palikuoniui, gauna tapačius rezultatus – mažą gimimo svorį, atsigriebimo augimą ar atokiąsias pasekmes, tokias kaip hormoninius medžiagų apykaitos pokyčius, galinčius lemti lėtines neinfekcines ligas ar elgsenos sutrikimus. Kai kurios studijos papildo viena kitos išvadas, tačiau didelė dalis gauna ir prieštarigus rezultatus. Atliktas mokslines studijas reikia vertinti kritiškai, juolab kad daugeliu aspektų *in utero* augimo sulėtėjimo pasekmės iširtos nepakankamai arba tirtos ankstyvame amžiuje, trumpą laiką, fragmentiškai ir dažniausiai vienai palikuonių kartai. Todėl būtina tyrinėti individus holistiškai, aprašant biometrinių, kraujo sudėties ir histomorfologinių rodiklių pokyčius. Ypač turint omenyje, kad fizinės būklės pokyčiai dažnai yra nevienareikšmiai. Matyti, kad antsvorio ir lėtinių ligų raidai reikia papildomų sąlygų: pasyvaus gyvenimo būdo, neadekvačios mitybos ir kitų veiksnių. Beveik nenagrinėtas ir kitas variantas – motinos energinis išsekimas dar iki apvaisinimo, kai netinkama mityba lemia medžiagų apykaitos išteklių

sumažėjimą, neužtikrinantį adekvačių maisto medžiagų atsargų embriono augimui ir raidai. Informacijos apie mitybos ribojimo iki vaikingumo pasekmes organizmui labai trūksta, ypač perspektyvių tyrimų su laboratoriniais gyvūnais. Juolab kad dažnai remiamasi hipotetinėmis teorijomis bei retrospektyviais besivystančių šalių populiacijų tyrimais. Be to, šis klausimas beveik nenagrinėtas organizmo senėjimo kontekste. Pažymėtina ir tai, kad tėra vos keletas studijų, aprašančių *in utero* organizmo mitybos ribojimo pasekmių išliekamumą keliose palikuonių kartose. Todėl labai stokojama studijų, kurios sistemiškai apibendrintų palikuonių biometrinių, medžiagų apykaitos ir morfologinių rodiklių pokyčių raidą keliose palikuonių kartose.

3. TYRIMO METODAI IR APIMTIS

Tyrimas buvo atliktas 2010–2016 m. Jis vyko dviem etapais:

- Žvalgomasis dviejų kartų palikuonių (N = 122) svorio pokyčių ir išgyvenamumo stebėjimas (baigtas ir publikuotas). Žvalgomasis tyrimas parodė temos aktualumą ir tolimąsias pasekmes palikuonių fizinei būklei.
- Pagrindinis išsamus pirmosios kartos palikuonių (N = 107) fizinės būklės stebėjimas (darbas tęsiamas toliau su antrosios kartos palikuoniais).

3.1. Žvalgomasis tyrimas

Žvalgomuoju tyrimu siekėme nustatyti bendrąsias svorio ir gyvenimo trukmės tendencijas, būdingas mitybos ribojimą patyrusių motinų palikuonims, o pagrindiniame tyrime išsamiai stebėjome pirmosios kartos palikuonis ir detalizavome biometrinius, kraujo sudėties ir histomorfologinius fizinės būklės pokyčius. Tiek žvalgomajame, tiek pagrindiniame tyrime motininėms patelėms taikėme 50 proc. mitybos ribojimą tik iki vaikingumo (nėštumo) arba iki vaikingumo ir per vaikingumą. Tuo pačiu metu buvo augintos ir kontrolinės grupės patelės, tačiau jų mityba nebuvo ribota. Skirtingų grupių žiurkės buvo augintos šiomis sąlygomis:

1. **I eksperimentinės grupės (1EG)** žiurkėms buvo 50 proc. ribotas maistas 1 mėnesį iki vaikingumo, t. y. jos gavo pusę nustatytos maisto normos (10 g per parą), o per vaikingumą buvo maitintos taip pat kaip ir kontrolinės žiurkės (20 g per parą).
2. **II eksperimentinės grupės (2EG)** žiurkėms buvo 50 proc. ribotas maistas 1 mėnesį iki vaikingumo ir visą vaikingumo laikotarpį, t. y. jos gavo pusę nustatytos maisto normos (10 g pašaro per parą).

3. Kontrolinė grupė (KG) buvo maitinama, atsižvelgiant į pašaro gamintojų rekomendacijas (20 g pašaro per parą).

Motinių patelių imtys grupėse pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Motinių patelių skaičius. KG – kontrolinės grupės motinos, 1EG – iki vaikingumo ribotai maisto gavusios motinos, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą ribotai maisto gavusios motinos.

Grupė / Tyrimas	Žvalgomasis tyrimas	Pagrindinis tyrimas
KG	2	10
1EG	5	10
2EG	5	10

Toliau tik iki vaikingumo mitybos ribojimą patyrusių žiurkių palikuonys bus vadinami I eksperimentine grupe (1EG), o iki vaikingumo ir per vaikingumą mitybos ribojimą patyrusių žiurkių palikuonys – II eksperimentine grupe (2EG). Kontrolinės grupės individai bus vadinami KG.

Po mėnesio patelės buvo suporuotos su sveikais (kontroliniais) patiniais (poravimo procedūros aprašomos 3.5 skyriuje) ir jų palikuonys stebėti iki šeštojo gyvenimo mėnesio. Toliau pirmosios kartos palikuonių patelės poruotos su sveikais (eksperimente nedalyvavusiais) patiniais. Joms taikyta ta pati apvaisinimo procedūra kaip ir motininėms patelėms. Vyrškosios lyties individai eliminuoti iš studijos. Nujunkius palikuonis patelės taip pat eliminuotos, o antrosios kartos palikuonys stebėti iki spontaninės mirties.









Visų palikuonių mityba buvo įprastinė.

3.2. Pagrindinis tyrimas

Nustačius tam tikras palikuonių augimo tendencijas, rezultatai apibendrinti ir pradėtas vykdyti tolesnis pagrindinis tyrimas. Šiam tyrimui atrinkta 30 vienetų *Wistar* klonu motinių žiurkių patelių (10–12 savaičių amžiaus, sveriančių

220 ± 20 g). Pradinė motininių patelių imtis ir tirtų palikuonių skaičius pasirinktas, remiantis kitų autorių publikuotais duomenimis (12, 29, 127, 266). Pagrindiniame tyrime taikytos tokios pačios mitybos sąlygos kaip ir žvalgomajame tyrime. Pagrindinio tyrimo schema pateikta 1 pav. Šio tyrimo esminis skirtumas nuo žvalgomosios studijos – pirmosios kartos palikuonių stebėjimas iki spontaninės mirties, reprezentatyvesnė imtis ir atliekamų procedūrų kompleksiskumas. Pirmosios kartos palikuonys neeliminuojami (išskyrus individų imtį histomorfologiniams tyrimams), ir jie, kaip ir antroji žvalgomojo tyrimo palikuonių karta, stebėti iki spontaninės mirties. Taip pat vertinti gimstamumo rodikliai, papildomi biometriniai rodikliai (kūno ilgis ir apimtys), medžiagų apykaitą atspindintys kraujo sudėties rodikliai ir tirti pagyvenusio amžiaus iki vaikingumo arba / ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonių histomorfologiniai rodikliai. Pagrindiniame tyrime stebėjome pirmosios kartos žiurkių palikuonių fizinės raidos tendencijas. Tyrimas tęsiamas toliau su antrosios kartos palikuonimis.

Kadangi tyrimas naujas, žvalgomosios studijos metu minėti tyrimai nebuvo atliekami – nebuvo aišku, ar iki vaikingumo ar / ir per vaikingumą maisto ribojimą patyrę palikuonys turės išreikštą fizinės būklės skirtumą, ypač analizuojant vyresnio amžiaus palikuonis, todėl buvo pasirinktas platesnis tyrimų spektras bendrai sveikatos ir fizinei būklei vertinti.

Tyrimo etapas	Mitybos ribojimas iki vaikingumo ir per vaikingumą	Mitybos ribojimas iki vaikingumo	Kontrolė
	50 % pašaro ribojimas (pilkas fonas)		Normali dieta
MOTINOS (F0)	1 mėnuo iki vaikingumo		
	Vaikingumas		
PALIKUONYS	F1		
	6 mėnesių amžius	Poravimas	Poravimas
	F2		
Stebėjimas iki spontaninės mirties			

1 pav. Pagrindinio tyrimo schema. *M* – patinai, *F* – patelės. *F0* – maisto ribojimą patyrusios patelės, *F1* – jų pirmosios kartos palikuonys, *F2* – jų antrosios kartos palikuonys. *F1* ir *F2* palikuonys, stebimi iki natūralios mirties.

3.3. Mitybos sąlygos

Žiurkės šertos optimalios energinės vertės ir subalansuotos sudėties graužikų poreikius atitinkančiu pašaru *Kiss-Py* (*Terra animalis*, Kaunas, Lietuva). Pašaro sudėtis: traškučiai (kukurūzai, kviečiai, šienas), kviečiai, avižos, saldžiavaisio pupmedžio vaisiai, kukurūzai, miežiai, žirnių dribsniai, kukurūzų dribsniai, dvispalviai sorgai, dažinio dygmino sėklos, saulėgrąžų sėklos, kviečių spragėsiai, džiovintos morkos, žirniai, žemės riešutai. Priedai – dažikliai.

Šis pašaras pasirinktas dėl subalansuoto visų pagrindinių maisto medžiagų ir mikroelementų kiekio, taip pat dėl to, kad jo sudėtyje nėra sojos ir seleno, dažnai pridedamų į graužikų pašarus. Selenas gali neigiamai veikti graužikų reprodukciją ir raidą *in utero* (318). Taip pat reikia pažymėti, kad kaip baltymų šaltinio pridedama sojos (ji savo sudėtyje turi fitoestrogenų – ganesteino ir diadzeino). Soja gali veikti *in utero* maisto ribojimą patyrusių palikuonių augimą (246), todėl patariama į tai atsižvelgti planuojant panašios metodikos eksperimentus.

Gamintojo rekomenduojamas vienkartinis vienos žiurkės paros maisto kiekis – 20 g per parą.

Pašaras buvo sveriamas *Petri* lėkštelėse ir pateikiamas ant grotelių. Vanduo laboratoriniams gyvūnams buvo prieinamas *ad libitum*, pašaras buvo perpus ribojamas tik motininėms patelėms, o palikuonys buvo maitinami atsižvelgiant į rekomenduojamus paros maisto medžiagų kiekius. Kadangi tyrime yra taikomas maisto ribojimas iki vaikingumo ir *in utero*, siekėme izoliuoti būtent šio veiksnio įtaką tolesniems palikuonių fizinės būklės kitimams, o perteklinės postnatalinės mitybos sąlygos galėtų turėti įtakos jų augimui.

3.4. Eksperimentinių gyvūnų laikymo sąlygos

Gyvūnai buvo laikomi Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Biologinių modelių skyriaus vivariume (2 pav.), laikantis laboratorinių gyvūnų gerovės rekomendacijų ir darbo su eksperimentiniais gyvūnais reikalavimų, reglamentuotų Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos (VMVT) direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymu Nr. B1-866 (319).

Visos procedūros buvo suderintos su Valstybine maisto ir veterinarijos inspekcija ir gautas leidimas atlikti eksperimentus su gyvūnais (Nr. 0211, 2009 ir Nr. G2-20, 2015).

Motininės patelės buvo laikomos narveliuose po vieną, o palikuonys – po du.



2 pav. Laboratorinių gyvūnų laikymo sąlygos.

3.5. Poravimo procedūros

Patelės buvo poruotos su sveikais, eksperimente nedalyvavusiais patiniais. Nėštumas žiurkei nustatomas rujos metu, kai gimdos gleivinė yra estruso stadijos. Mikroskopu buvo analizuoti makšties tepinėliai, t. y. nustatyta estralinio ciklo estruso stadija ir ieškota spermatozoidų. Estruso stadijai ir spermatozoidams aptikti kiekviena žiurkė buvo tikrinama rytais, tuo pačiu metu.

Diena, kai patelės makšties tepinėlyje aptikta spermatozoidų, laikyta 0, kita diena – pirmąja vaikingumo diena. Atsivedusios jaunikius 1EG žiurkės pradėtos šerti įprastu režimu (20g/p.).

Vertintas gimusių palikuonių gausumas, gimimo svoris, vėliau – pasiskirstymas pagal lytį. Siekiant standartizuoti motininių patelių žindymo našta, palikuonių skaičius vadose suvienodintas iki 8 palikuonių.

3.6. Biometrinis augimo vertinimas

Visą stebėjimo laikotarpį palikuonys buvo sveriami kartą per savaitę tomis pačiomis kalibruotomis svarstyklėmis (CAS SW-2, CAS, JAV) nuo nujunkymo

iki mirties. Kiekvieno individo svorio matavimas atliktas tris kartus ir skaičiuotas vidurkis. Svoris išreikštas z reikšmėmis pagal formulę: $(x - \mu)/\sigma$, čia x – individo svoris, μ – kontrolinės grupės svorio vidurkis, σ – kontrolinės grupės svorio standartinis nuokrypis.

Kiti biometriniai duomenys (kūno ilgis, kaklo, krūtinės ir pilvo apimtys) matuoti reikšmingais žiurkės gyvenimo laikotarpiais (320) (2 lentelė), 12, 18 ir 24 gyvenimo mėnesiais, siekiant įvertinti reprodukcinio, pagyvenusio ir senyvo amžiaus palikuonis ($N = 14$ individų iš grupės 12 ir 18 gyvenimo mėnesių ir $N = 6$ individai iš grupės 24 gyvenimo mėnesių). Toliau atlikti tyrimų nebuvo tikslinga dėl senyvo amžiaus gyvūnams būdingų sveikatos problemų (321). Matavimai ir skaičiavimai atlikti pagal standartines metodikas (322) ir remiantis mūsų darbo grupės įdirbiu. Kiekvienas matavimas atliktas tris kartus ir skaičiuotas vidurkis. Matavimams pasirinkti vienodi kūno taškai: kūno ilgis matuotas kaip atstumas nuo nosies iki uodegos šaknies, kaklo apimtis – kaip kūno apimtis žemiau galvos, krūtinės apimtis – kūno apimtis iškart už priekinės kojos, pilvo apimtis – kūno apimtis iškart prieš galinę koją.

Iš šių rodiklių skaičiuoti išvestiniai rodikliai: kūno masės indeksas (KMI) pagal formulę: kūno svoris (g) / (kūno ilgio)² ir *Lee* indeksas pagal formulę: $\sqrt[3]{\text{kūno svoris (g) / kūno ilgis (cm)}}$, taip pat pilvo ir krūtinės apimčių santykis (pilvo apimtis (cm) / krūtinės apimtis (cm)).

2 lentelė. Laboratorinių žiurkių amžiaus grupės (320).

Laikotarpis	Amžius
Žindymo laikotarpis:	
Naujagimystė	1–5 paros
Mišrios mitybos	6–21 paros
Lytinės brandos laikotarpis:	
Infantilinis	22–50 paros
Juvenilinis	51–120 paros
Reprodukcinis laikotarpis:	
Jaunas	5–10 mėnesių
Brandus	11–18 mėnesių
Senatvinių pokyčių raiškos laikotarpis:	
Pagyvenęs amžius	19–23 mėnesiai
Senyvas amžius	24–30 mėnesių
Ilgamžystė	31–40 mėnesių

3.7. Nejautros sukėlimo procedūros ir žudymo būdai

Biometriniais rodikliams matuoti (kūno ilgis, apimtys) pasirinktais tyrimo laikotarpiais gyvūnams taikyta trumpalaikė nejautra. Kadangi palikuonys stebimi visą gyvenimą, pasirinktas mažiausiai kenksmingas ir trumpalaikis nejautros sukėlimo būdas – naudotas anglies dvideginis.

Žiurkės buvo žudytos, remiantis taisyklėmis, reglamentuotomis jau minėtame VMVT įsakyme. Sunkesni nei 150 g gyvūnai buvo žudomi, skiriant sedatyvinius veterinarinius vaistus (nejautra sukeliama, naudojant ketamino hidrochlorido ir ksilazino mišinį, šio mišinio skiriant 0,1 ml/100 g kūno svoriui į raumenį, pagal gamintojo instrukciją), o paskui taikant staigią nugaros smegenų slankstelių (cervikalinę) dislokaciją.

3.8. Kraujo tyrimai

Kraujo tyrimams kraujas buvo imamas iš žiurkės uodegos venos.

Bendrasis kraujo tyrimas atliktas, naudojant veterinarinį kraujo analizatorių *Exigo EOS Vet* (*Boule Medical AB*, Švedija), iš šviežio kraujo atsitiktinei individų imčiai 6, 12, 18 ir 24 mėnesį, siekiant įvertinti reprodukcinio amžiaus, pagyvenusio ir ankstyvojo senatvinio amžiaus palikuonių bendrą sveikatos būklę. Tiriamųjų imčiai (N = 10 individų iš grupės / tyrimo etapui) nustatyti bendrieji kraujo rodikliai: RBC (eritrocitai), HGB (hemoglobinas), HCT (hematokritas), MCV (vidutinis eritrocito tūris), MCH (vidutinis hemoglobino kiekis eritrocite), MCHC (vidutinė hemoglobino koncentracija eritrocite), RDW (eritrocitų pasiskirstymas pagal dydį), PLT (trombocitai), MPV (vidutinis trombocitų tūris), WBC (leukocitai), LYM (limfocitai), MONO (monocitai), NEUTR (neutrofilai), EOS (eozinofilai).

Biocheminis specifinių kraujo rodiklių tyrimas buvo atliktas 12 ir 24 gyvenimo mėnesį. Biocheminis kraujo tyrimas atliktas iš kraujo serumo, naudojant analizatorių *Vetscan VS2* (*Abaxis*, Union City, CA, JAV). Tiriamųjų imčiai (N = 6 individai iš grupės tyrimo etapui) nustatyti metaboliniai kraujo rodikliai: bendras baltymas, albuminai, globulinai, šlapalas, gliukozė, cholesterolis, alanintransaminazė, amilazė.

3.9. Histomorfologinė organų analizė

Histomorfologinei analizei dvidešimtąjį gyvenimo mėnesį buvo imami vidaus organai (N = 6 individai iš grupės). Vidaus organai (skydliaukė, kepenys, kasa, širdis, inkstai, kiaušidės, sėklidės, smegenys, ruožuotasis raumeninis audinys, retroperitoninis visceralinis baltasis riebalinis audinys) buvo sverti tomis pačiomis kalibruotomis analitinėmis svarstyklėmis (*KERN ABS 80-4M*, *KERN & SOHN GmbH*, Balingen, Vokietija) ir paruošti histologiniam tyrimui. Mėginiai buvo fiksuoti 10 proc. neutralaus buferinio formalino tirpale, blokuoti parafine, atlikti 4 µm mikropjūviai, histologiniams preparatams dažyti taikyta hematoksilino ir eozino dažymo metodika. Širdies mėginiai dažyti *Gomori trichromu*.

Retroperitoninio visceralinio baltojo riebalinio audinio histologinių preparatų vaizdų fotonuotraukose (100 kartų padidinimas) skaičiuotas adipocitų plotas ir didžiausias bei vidutinis skersmenys. Kiekviename vaizde matuota po 50 adipocitų (12, 323). Naudojome *CellSens* programinę įrangą (Olympus, Vokietija).

3.10. Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programinį paketą *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, JAV)*. Apskaičiuoti tolydžių dydžių vidurkiai, standartiniai nuokrypiai. Normalumo hipotezei patikrinti buvo taikytas *Shapiro ir Wilko* normalumo testas, taip pat vertinti asimetrijos ir eksceso koeficientai, histogramos ir Q-Q diagramos.

Skirtingų grupių palikuonių rodikliams palyginti taikyta vienfaktorinė dispersinė analizė, naudojant *Bonferroni post-hoc* kriterijų. Jeigu empiriniai duomenys netenkino normalumo prielaidų, buvo taikytas neparametrinis dispersinės analizės analogas – *Kruskalo ir Walliso* testas.

Siekiant nustatyti, ar palikuonių svorio skirtumai priklauso nuo lyties ir motinos maisto ribojimo, taip pat norint įvertinti minėtų veiksnių įtaką augimo trajektorijai (įvertinama visa kartotinių svorio duomenų kreivė ir jos pokyčiai), taikytas mišraus dizaino dispersinės analizės metodas.

Išgyvenamumo analizei naudotas *Kaplano ir Meierio* kreivių metodas, palyginimui taikant *Tarone ir Ware* kriterijų.

Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

4. REZULTATAI

Iki vaikingumo mitybos ribojimą patyrusių žiurkių palikuonys, kaip minėta, bus vadinami I eksperimentine grupe (1EG), o iki vaikingumo ir per vaikingumą mitybos ribojimą patyrusių žiurkių palikuonys – II eksperimentine grupe (2EG). Kontrolinės grupės individai bus vadinami KG.

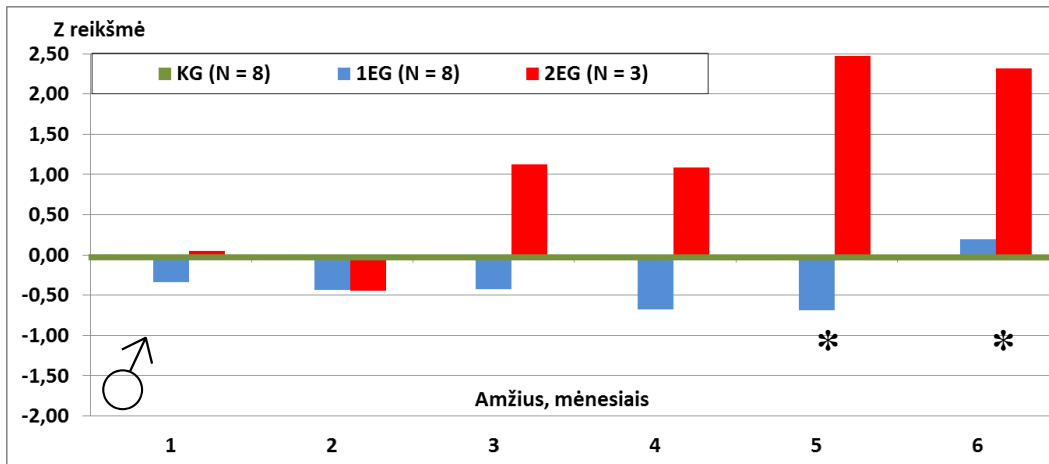
4.1. Žvalgomasis tyrimas

Žvalgomuoju tyrimu siekėme nustatyti tolimąsias motinos mitybos ribojimo iki vaikingumo ir per vaikingumą pasekmes dviems palikuonių kartoms. Pirmosios kartos palikuonys buvo auginti ir stebėti šešis mėnesius ir eliminuoti iš tyrimo atlikus porinimo procedūras, nes daugelis motinos mitybos ribojimą tiriančių eksperimentų palikuonis stebėjo santykinai trumpą laiką. Antrojoje žvalgomąjo tyrimo palikuonių kartoje palikuonys stebėti iki spontaninės mirties, siekiant nustatyti atokiąsias mitybos ribojimo pasekmes maisto ribotai gavusių motinų palikuonims. Pirmosios kartos palikuonių nestebėjome visą jų ontogenezę – šį faktą galima laikyti žvalgomąjo tyrimo atlikimo ribotumu. Todėl pagrindiniame eksperimente visą ontogenezę stebėjome abi palikuonių kartas. Išsamų pirmosios kartos palikuonių augimo ir raidos įvertinimą atlikome pagrindiniame disertacijos tyrime ir pateikiame 4.2. skyriuje. Toliau pateikiame pirmosios ir antrosios palikuonių kartų žvalgomąjo tyrimo rezultatus.

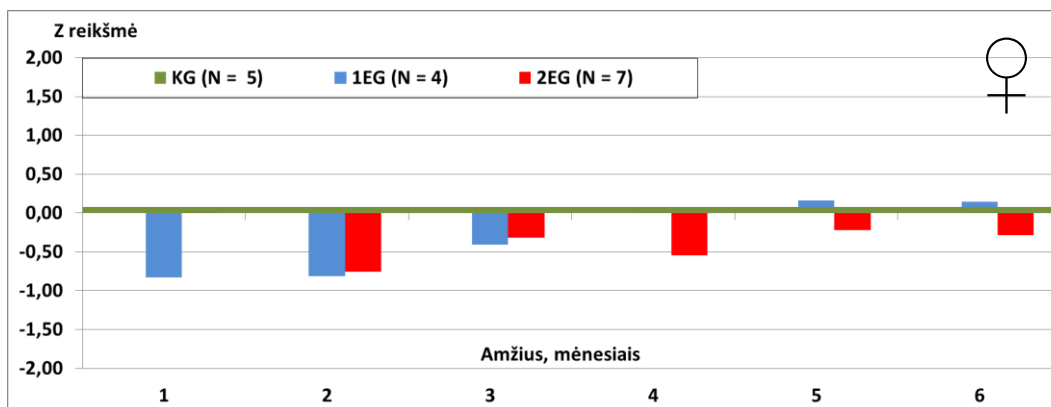
4.1.1. Pirmosios kartos palikuonių augimo dinamika

Žvalgomąjo tyrimo šešių mėnesių pirmosios kartos palikuonių stebėjimo duomenimis (3 pav., 3 lentelė), pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių augimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė iki penktojo gyvenimo mėnesio ($p > 0,05$). Penktąjį ir šeštąjį palikuonių gyvenimo mėnesį nustatyta, kad 2EG palikuonys buvo sunkesni už kitų grupių individus ($p < 0,01$). Moteriškosios lyties palikuonys augo panašiai, statistiškai reikšmingų svorio skirtumų nenustatyta ($p > 0,05$), (4 pav., 3 lentelė). Po šeštojo gyvenimo mėnesio

pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonys poruoti su eksperimente nedalyvavusiais patiniais, o vyriškosios lyties palikuonys eliminuoti iš tyrimo, nes žvalgomojo eksperimento tikslas buvo nustatyti antrosios palikuonių kartos augimo tendencijas. Atjunkius palikuonis, pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonės taip pat nebuvo toliau stebimos.



3 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių svorio dinamika. Kontrolinės grupės (KG) svorio z reikšmių vidurkis visais amžiaus mėnesiais lygus nuliui (pažymėta žalia linija). Paveiksle pateikiame 1EG (iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) ir 2EG (iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) grupių svorio z reikšmes, palyginti su kontroline grupe, skirtingais gyvenimo mėnesiais. N – palikuonių skaičius. * $p < 0,05$ tarp grupių; kiti statistiniai duomenys pateikti 3 lentelėje.



4 pav. Pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonių svorio dinamika. Kontrolinės grupės (KG) svorio z reikšmių vidurkis visais amžiaus mėnesiais lygus nuliui (pažymėta žalia linija). Paveiksle pateikiame 1EG (iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) ir 2EG (iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) grupių svorio z reikšmes, palyginti su kontroline grupe, skirtingais gyvenimo mėnesiais. N – palikuonių skaičius.

3 lentelė. Pirmosios palikuonių kartos svorio dinamikos rodikliai.

Lytis	Vyriškosios lyties palikuonys				Moteriškosios lyties palikuonys			
	z reikšmių vidurkis		F/ χ^2	p	z reikšmių vidurkis		F/ χ^2	p
	1EG	2EG			1EG	2EG		
1	-0,33	0,05	0,25	0,78	-0,83	0,03	2,13	0,34 [#]
2	-0,43	-0,45	0,38	0,69	-0,81	-0,75	2,52	0,28 [#]
3	-0,43	1,13	1,93	0,18	-0,41	-0,32	0,36	0,71
4	-0,67	1,08	2,20	0,14	0,02	-0,54	0,90	0,43
5	-0,69 ^b	2,47 ^{ab}	11,75	< 0,01	0,16	-0,22	0,37	0,70
6	0,20 ^b	2,32 ^{ab}	8,67	< 0,01	0,14	-0,29	0,56	0,59

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys.

Grupių z reikšmių vidurkiai, pažymėti a raide, statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės ($p < 0,05$); b raide žymi statistiškai reikšmingą eksperimentinių grupių skirtumą tarpusavyje ($p < 0,05$). [#] taikytas Kruskalo ir Walliso testas, kitur – vienfaktorinė dispersinė analizė, naudojant Bonferroni post-hoc kriterijų.

4.1.2. Antrosios kartos palikuonių augimo dinamika

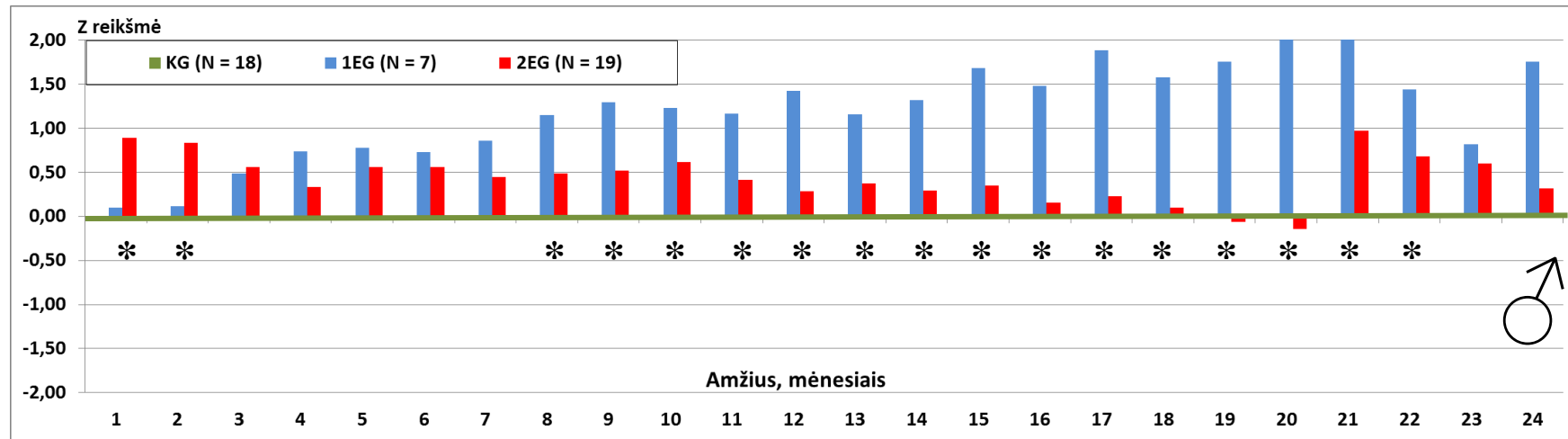
Pateikiame 24 mėnesių žvalgomojo tyrimo antrosios palikuonių kartos svorio dinamikos duomenis, nes, dėl natūralios mirties mažėjant gyvūnų skaičiui grupėse, tolesnė (po 24 mėnesių) svorio kitimo analizė gali būti nepatikima. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp senyvo amžiaus skirtingų grupių ir lyčių palikuonių vidutinio svorio ir augimo trajektorijos nenustatėme.

Pirminio palikuonių svorio kitimo analizės etapu pateikiame abiejų lyčių antrosios kartos palikuonių svorio kitimo ypatumus mėnesiais. Antruoju analizės etapu kartu nagrinėti abiejų lyčių svorio kitimo duomenys, siekiant įvertinti lyties ir maisto ribojimo grupės įtaką palikuonių augimo trajektorijai ir vidutiniam svoriui.

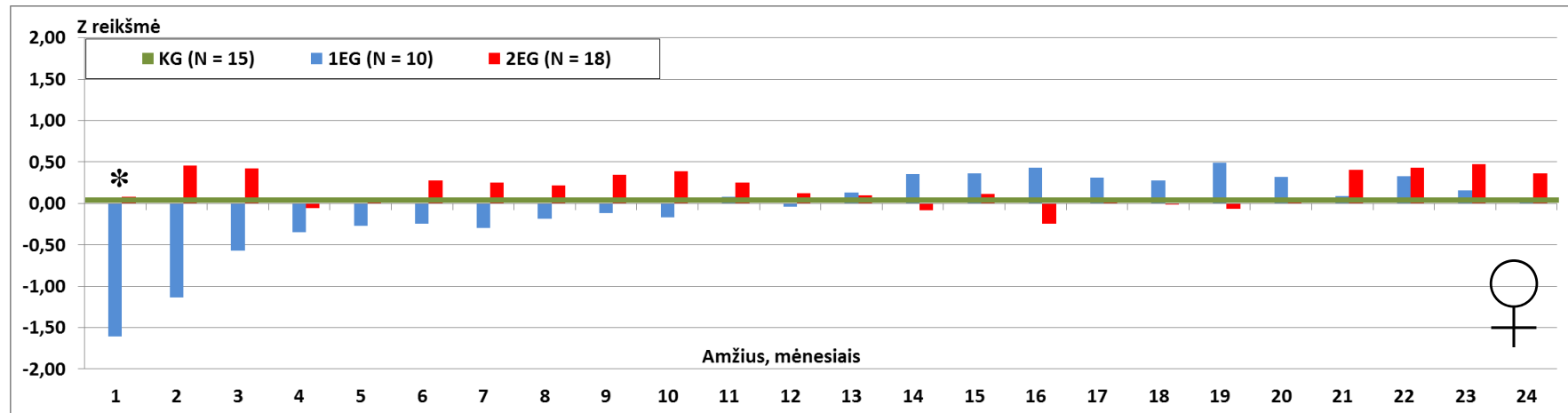
4.1.2.1. Palikuonių svorio pokyčiai pamėnesiui

Antroji palikuonių karta stebėta iki spontaninės mirties. Iš 5 paveikslo ir 4 lentelės duomenų matyti, kad pirmaisiais dviem gyvenimo mėnesiais vyriškosios lyties 2EG palikuonys buvo statistiškai reikšmingai sunkesni už KG ($p < 0,05$). 1EG vyriškosios lyties palikuonys svėrė statistiškai reikšmingai daugiau nei KG 8–22 gyvenimo mėnesiais ir statistiškai reikšmingai daugiau nei 2EG – 12 ir 15–20 gyvenimo mėnesiais ($p < 0,05$).

Analizuojant moteriškosios lyties palikuonis, reikšmingų svorio skirtumų nenustatyta. Vis dėlto pirmąjį gyvenimo mėnesį antrosios kartos 1EG moteriškosios lyties palikuonės buvo mažesnio svorio nei kitų grupių patelės ($p < 0,05$), (6 pav., 4 lentelė).



5 pav. Antrosios kartos vyriškosios lyties palikuonių svorio dinamika. Kontrolinės grupės (KG) svorio z reikšmių vidurkis visais amžiaus mėnesiais lygus nuliui (pažymėta žalia linija). Paveiksle pateikiame 1EG (iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) ir 2EG (iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) grupių svorio z reikšmes, palyginti su kontroline grupe, skirtingais gyvenimo mėnesiais. N – palikuonių skaičius. * $p < 0,05$ palyginti su kontroline grupe; kiti statistiniai duomenys pateikti 4 lentelėje.



6 pav. Antrosios kartos moteriškosios lyties palikuonių svorio dinamika. Kontrolinės grupės (KG) svorio z reikšmių vidurkis visais amžiaus mėnesiais lygus nuliui (pažymėta žalia linija). Paveiksle pateikiame 1EG (iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) ir 2EG (iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) grupių svorio z reikšmes, palyginti su kontroline grupe, skirtingais gyvenimo mėnesiais. N – palikuonių skaičius. * $p < 0,05$ tarp grupių; kiti statistiniai duomenys pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Antrosios palikuonių kartos svorio dinamikos rodikliai.

Lytis	Vyriškosios lyties palikuonys				Moteriškosios lyties palikuonys			
	z reikšmių vidurkis		F/ χ^2	p	z reikšmių vidurkis		F/ χ^2	p
	1EG	2EG			1EG	2EG		
1	0,10	0,89 ^a	4,26	0,02	-1,61 ^{ab}	0,08 ^b	4,32	0,02
2	0,12	0,83 ^a	4,49	0,02	-1,13	0,46	2,69	0,08
3	0,49	0,56	2,12	0,13	-0,57	0,42	1,35	0,27
4	0,73	0,33	2,38	0,10	-0,35	-0,06	0,23	0,79
5	0,78	0,56	5,91	0,05 [#]	-0,27	0,05	0,44	0,80 [#]
6	0,73	0,56	2,70	0,08	-0,25	0,27	0,91	0,63 [#]
7	0,86	0,45	2,54	0,09	-0,30	0,25	1,22	0,54 [#]
8	1,15 ^a	0,48	3,95	0,03	-0,19	0,22	0,63	0,73 [#]
9	1,29 ^a	0,52	4,70	0,01	-0,12	0,34	0,48	0,79 [#]
10	1,23 ^a	0,61	4,56	0,02	-0,17	0,39	0,51	0,61
11	1,16 ^a	0,42	3,96	0,03	0,08	0,25	0,12	0,89
12	1,42 ^{ab}	0,29 ^b	5,45	0,01	-0,04	0,12	0,05	0,98 [#]
13	1,16 ^a	0,37	4,05	0,02	0,13	0,10	0,05	0,97 [#]
14	1,31 ^a	0,29	4,50	0,02	0,35	-0,09	0,84	0,66 [#]
15	1,68 ^{ab}	0,35 ^b	6,10	< 0,01	0,36	0,11	0,09	0,95 [#]
16	1,48 ^{ab}	0,15 ^b	4,70	0,02	0,43	-0,25	1,97	0,37 [#]
17	1,88 ^{ab}	0,23 ^b	6,00	0,01	0,31	0,06	0,47	0,79 [#]
18	1,58 ^{ab}	0,10 ^b	5,55	0,01	0,28	-0,02	0,09	0,91
19	1,76 ^{ab}	-0,06 ^b	5,66	0,01	0,49	-0,07	0,46	0,64
20	2,13 ^{ab}	-0,15 ^b	4,53	0,02	0,32	0,07	0,50	0,78 [#]
21	2,08 ^a	0,97	6,79	0,01	0,09	0,40	0,07	0,96 [#]
22	1,44 ^a	0,68	4,18	0,03	0,33	0,43	0,14	0,93 [#]
23	0,82	0,60	1,20	0,33	0,16	0,47	0,22	0,89 [#]
24	1,75	0,32	1,32	0,30	0,02	0,36	0,29	0,75

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys.

Grupių z reikšmių vidurkiai, pažymėti a raide, statistškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės ($p < 0,05$); b raide žymi statistškai reikšmingą eksperimentinių grupių skirtumą tarpusavyje ($p < 0,05$). [#] taikytas Kruskalo ir Walliso testas, kitur – vienfaktorinė dispersinė analizė, naudojant Bonferroni post-hoc kriterijų.

4.1.2.2. Bendras palikuonių vidutinio svorio ir augimo trajektorijos įvertinimas skirtingais amžiaus laikotarpiais

Tikslesniam duomenų apdorojimui ir interpretavimui svorių duomenis suskirstėme į nurodytus amžiaus tarpsnius pagal reikšmingus laboratorinių žiurkių ontogenezės etapus (320): ankstyvasis (1–4 mėn.), jaunas reprodukcinis (5–10 mėn.), brandus reprodukcinis (11–18 mėn.) ir pagyvenęs (19–23 mėn.).

Duomenys neatitiko sferiškumo sąlygų (nustatytų pagal *Mauchly* kriterijų), todėl augimo trajektorijos sąveikos su mitybos ribojimo grupe ir lytimi poveikio reikšmingumas vertintas daugiamačiais testais (324, 325). Taip pat vertintas bendras maisto ribojimo ir lyties poveikis vidutiniam svoriui.

Atskirais vertinimo intervalais nepavyko patenkinti duomenų dispersijų lygybės (pagal *Levene* testą) ir interkoreliacijų homogeniškumo sąlygų (pagal *Box M* testą), todėl interpretuojant gautus rezultatus reikalingas atsargumas, nes ne visos tendencijos galėjo būti tiksliai atskleistos.

1–4 gyvenimo mėnesiai

Antrosios kartos 1–4 mėnesių amžiaus palikuonių svorių mišraus dizaino dispersine analize nustatėme, kad motinos mitybos ribojimas statistiškai reikšmingai lėmė palikuonių augimo trajektoriją (*Wilks Lambda* = 0,21; $F = 5,19$; $p < 0,001$), tačiau neturėjo reikšmingos įtakos palikuonių vidutiniam svoriui ($F = 2,00$; $p = 0,14$). Skyrėsi skirtingos lyties palikuonių augimo trajektorija (*Wilks Lambda* = 0,25; $F = 13,38$; $p < 0,001$) ir vidutinis svoris ($F = 8,65$; $p < 0,01$). Taip pat buvo reikšminga lyties ir mitybos ribojimo suminė įtaka augimo trajektorijai (*Wilks Lambda* = 0,43; $F = 2,35$; $p < 0,001$), tačiau ne vidutiniam svoriui ($F = 1,83$; $p = 0,17$).

5–10 gyvenimo mėnesiai

Antrosios kartos 5–10 mėnesių amžiaus palikuonių svorių mišraus dizaino dispersine analize nustatėme, kad motinos mitybos ribojimas statistiškai

reikšmingai lėmė palikuonių augimo trajektoriją (*Wilks Lambda* = 0,07; $F = 6,68$; $p < 0,001$), tačiau neturėjo reikšmingos įtakos palikuonių vidutiniam svoriui ($F = 2,47$; $p = 0,09$). Statistiškai reikšmingai skyrėsi skirtingos lyties palikuonių augimo trajektorija (*Wilks Lambda* = 0,15; $F = 12,78$; $p < 0,001$) ir vidutinis svoris ($F = 98,82$; $p < 0,001$). Taip pat buvo reikšminga lyties ir mitybos ribojimo suminė įtaka augimo trajektorijai (*Wilks Lambda* = 0,21; $F = 2,72$; $p < 0,001$), tačiau ne vidutiniam svoriui ($F = 2,87$; $p = 0,06$).

11–18 gyvenimo mėnesiai

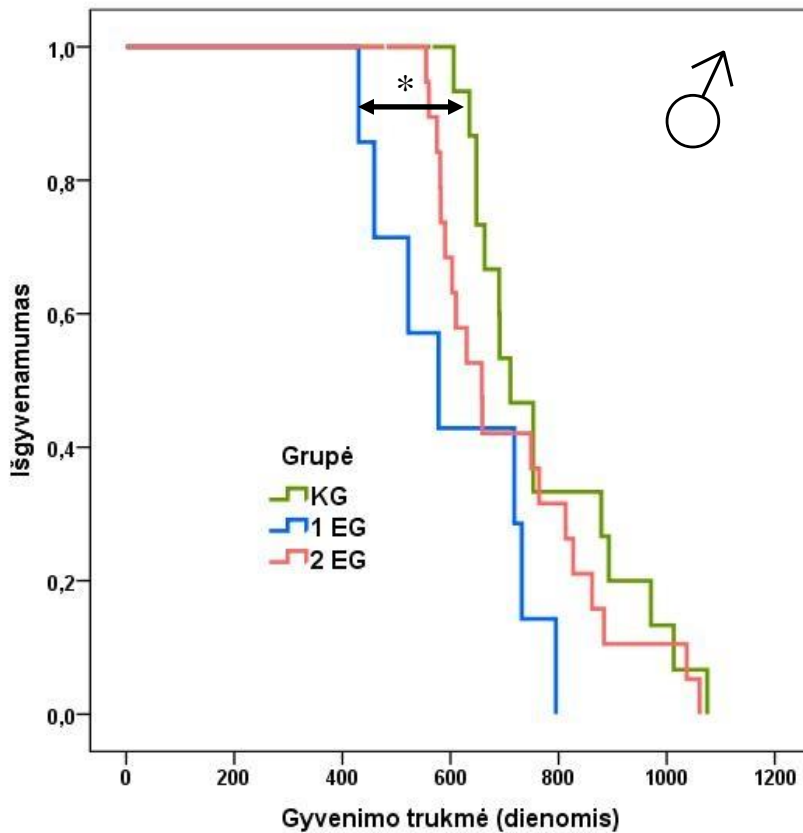
Antrosios kartos 11–18 mėnesių amžiaus palikuonių svorių mišraus dizaino dispersine analize nustatėme, kad motinos mitybos ribojimas lėmė statistiškai reikšmingus palikuonių vidutinio svorio ($F = 4,79$; $p = 0,01$) ir augimo trajektorijos (*Wilks Lambda* = 0,05; $F = 3,97$; $p < 0,001$) skirtumus. Be to, skyrėsi skirtingos lyties palikuonių augimo trajektorija (*Wilks Lambda* = 0,18; $F = 5,04$; $p < 0,001$) ir vidutinis svoris ($F = 110,77$; $p < 0,001$). Analizuojant suminę lyties ir mitybos ribojimo įtaką, ji buvo statistiškai reikšminga palikuonių augimo trajektorijai (*Wilks Lambda* = 0,13; $F = 2,01$; $p < 0,01$) ir vidutiniam svoriui ($F = 3,54$; $p = 0,03$).

19–23 gyvenimo mėnesiai

Antrosios kartos 19–23 mėnesių amžiaus palikuonių svorių mišraus dizaino dispersine analize nustatėme, kad motinos mitybos ribojimas lėmė statistiškai reikšmingą augimo trajektorijos (*Wilks Lambda* = 0,05; $F = 4,22$; $p < 0,001$), bet ne palikuonių vidutinio svorio ($F = 2,27$; $p = 0,12$) skirtumą. Be to, skyrėsi skirtingos lyties palikuonių augimo trajektorija (*Wilks Lambda* = 0,29; $F = 2,97$; $p < 0,01$) ir vidutinis svoris ($F = 53,62$; $p < 0,001$). Analizuojant suminę lyties ir mitybos ribojimo įtaką, ji buvo statistiškai reikšminga palikuonių augimo trajektorijai (*Wilks Lambda* = 0,14; $F = 1,98$; $p = 0,02$), bet ne vidutiniam svoriui ($F = 1,80$; $p = 0,18$).

Tolesnė augimo trajektorijos ir vidutinio svorio skirtumų analizė nebuvo tikslinga dėl mažo išgyvenusių gyvūnų skaičiaus.

4.1.3. Antrosios kartos palikuonių išgyvenamumas



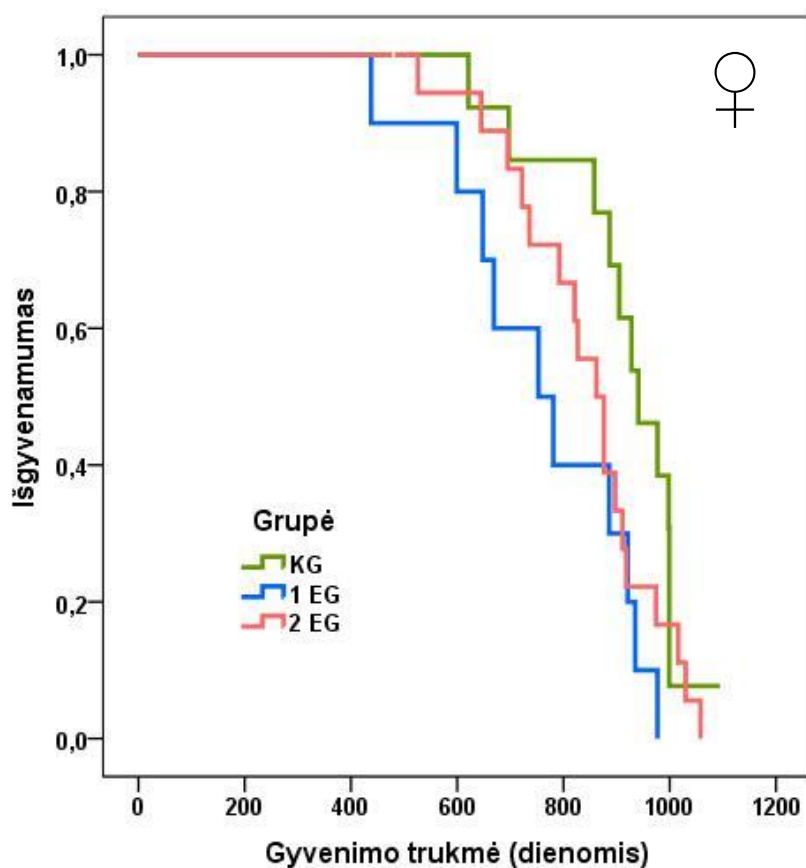
7 pav. Antrosios kartos vyriškosios lyties palikuonių išgyvenamumas. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * išgyvenamumas skyrėsi statistiškai reikšmingai tarp nurodytų grupių ($p < 0,05$).

5 lentelė. Antrosios vyriškosios lyties palikuonių kartos išgyvenamumo rodikliai.

Grupė	Vidurkis				Mediana			
	Išgyvenamumas (dienomis)	SP	95 % PI		Išgyvenamumas (dienomis)	SP	95 % PI	
			Apatinė riba	Viršutinė riba			Apatinė riba	Viršutinė riba
KG	775,3 ^a	39,2	698,5	852,0	711,0	30,4	651,4	770,6
1 EG	604,9 ^a	54,5	498,1	711,6	578,0	73,3	434,3	721,7
2 EG	714,8	35,1	646,0	783,6	658,0	35,5	588,3	727,7

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. ^a raidė žymi statistiškai reikšmingą vidutinės gyvenimo trukmės skirtumą tarp grupių ($p < 0,05$). PI – pasikliautinis intervalas, SP – standartinė paklaida.

Analizuojant vyriškosios lyties palikuonių išgyvenamumą (7 pav., 5 lentelė), matyti, kad maisto ribojimą patyrusių motinų antrosios kartos vyriškosios lyties palikuonys gyvena trumpiau nei kontrolinės grupės motinų palikuonys ($\chi^2 = 6,23$; $p = 0,04$). KG grupės patinai gyveno vidutiniškai 775 dienas (~25 mėn.), o tiriamosios – 605 (~20 mėn.) ir 715 (~23 mėn.) dienų atitinkamai 1EG ir 2EG. Kontrolinės grupės vyriškosios lyties palikuonių gyvenimo trukmė statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo 1EG ($\chi^2 = 4,60$; $p = 0,03$), tačiau ne nuo 2EG ($\chi^2 = 1,89$; $p = 0,17$). Eksperimentinių grupių 1EG ir 2EG gyvenimo trukmė tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($\chi^2 = 3,13$; $p = 0,08$).



8 pav. Antrosios kartos moteriškosios lyties palikuonių išgyvenamumas. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys.

6 lentelė. Antrosios moteriškosios lyties palikuonių kartos išgyvenamumo rodikliai.

Grupė	Vidurkis				Mediana			
	Išgyvenamumas (dienomis)	SP	95 % PI		Išgyvenamumas (dienomis)	SP	95 % PI	
			Apatinė riba	Viršutinė riba			Apatinė riba	Viršutinė riba
KG	915,8	34,7	847,7	983,8	941,0	43,1	856,4	1025,6
1 EG	760,7	54,8	653,3	868,1	753,0	88,5	579,5	926,5
2 EG	841,9	31,6	779,9	903,8	862,0	34,6	794,1	929,9

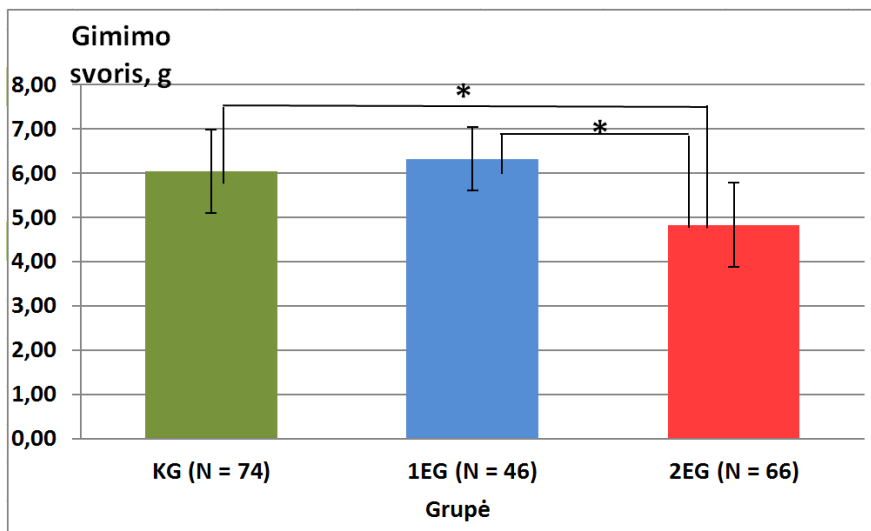
KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. PI – pasikliautinis intervalas, SP – standartinė paklaida.

Nors moteriškosios lyties palikuonių išgyvenamumas (8 pav., 6 lentelė) statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($\chi^2 = 5,91$; $p = 0,05$), vis dėlto matyti, kad maisto ribojimą patyrusių motinų antrosios kartos moteriškosios lyties palikuonims būdinga trumpesnio išgyvenimo tendencija. KG grupės patelės gyveno vidutiniškai 916 dienų (~30 mėn.), o tiriamosios – 761 (~25 mėn.) ir 842 (~28 mėn.) dienas atitinkamai 1EG ir 2EG.

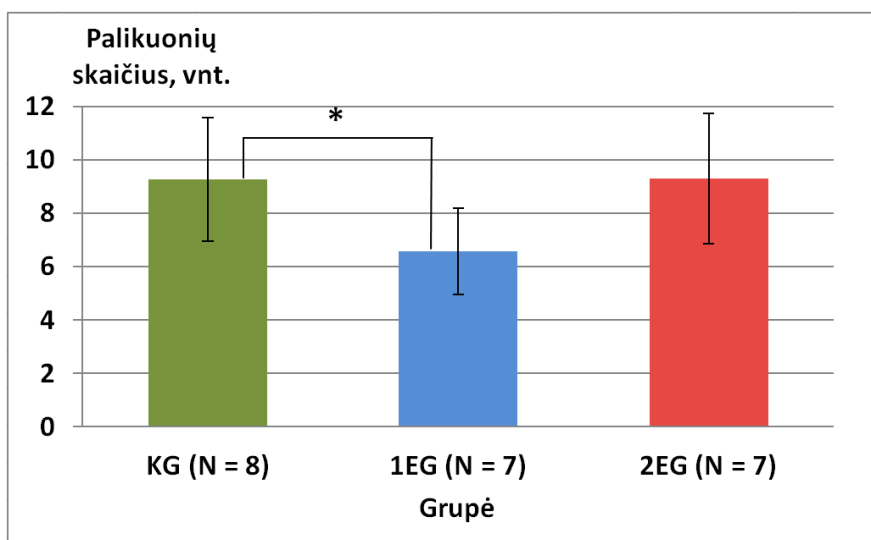
4.2. Pagrindinis tyrimas

4.2.1. Pirmosios palikuonių kartos gimstamumo rodikliai

Pagrindinio tyrimo pirmosios kartos palikuonių gimstamumo rodiklių analizė (9 ir 10 pav., 7 lentelė) parodė, kad 2EG motinų palikuonys gimė mažesni nei kitų grupių ($F = 48,02$; $p < 0,001$). KG ir 2EG motinoms gimusių palikuonių skaičius nesiskyrė, tačiau buvo statistiškai reikšmingai mažesnis 1EG grupės ($\chi^2 = 7,38$; $p = 0,03$). Palikuonių pasiskirstymas pagal lytį nesiskyrė ($F = 0,50$; $p = 0,95$).



9 pav. Pirmosios kartos palikuonių vidutinis gimimo svoris. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. N – palikuonių skaičius. * $p < 0,001$ tarp nurodytų grupių.



10 pav. Vidutinis jauniklių skaičius pirmosios kartos palikuonių vadose. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. N – motininių patelių skaičius. * $p < 0,05$ tarp nurodytų grupių.

7 lentelė. Pirmosios palikuonių kartos gimstamumo rodikliai.

Rodiklis	Grupė	Vidurkis \pm SN	F/ χ^2	p
Gimimo svoris, g	KG	6,03 \pm 0,94 ^a	48,02	< 0,001
	1EG	6,33 \pm 0,71 ^b		
	2EG	4,83 \pm 0,95 ^{ab}		
Gausumas, vnt.	KG	9,25 \pm 2,32 ^a	7,38	0,03 [#]
	1EG	6,57 \pm 1,62 ^a		
	2EG	9,29 \pm 2,43		
Pasiskirstymas pagal lytį (vyriškosios lyties palikuonių dalis)	KG	42 %	0,50	0,95
	1EG	46 %		
	2EG	43 %		

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys.

Vidurkiai, pažymėti a raide, statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės ($p < 0,05$); b raide žymi statistiškai reikšmingą eksperimentinių grupių skirtumą tarpusavyje ($p < 0,05$).

taikytas Kruskalo ir Walliso testas, kitur – vienfaktorinė dispersinė analizė, naudojant Bonferroni post-hoc kriterijų. SN – standartinis nuokrypis.

4.2.2. Pirmosios palikuonių kartos augimo dinamika

Pagrindiniame tyrime abiejų kartų palikuonys buvo stebimi iki spontaninės mirties. Pateikiame 24 mėnesių pirmosios palikuonių kartos svorio dinamikos duomenis, nes dėl natūralios mirties mažėjančio gyvūnų skaičiaus grupėse,

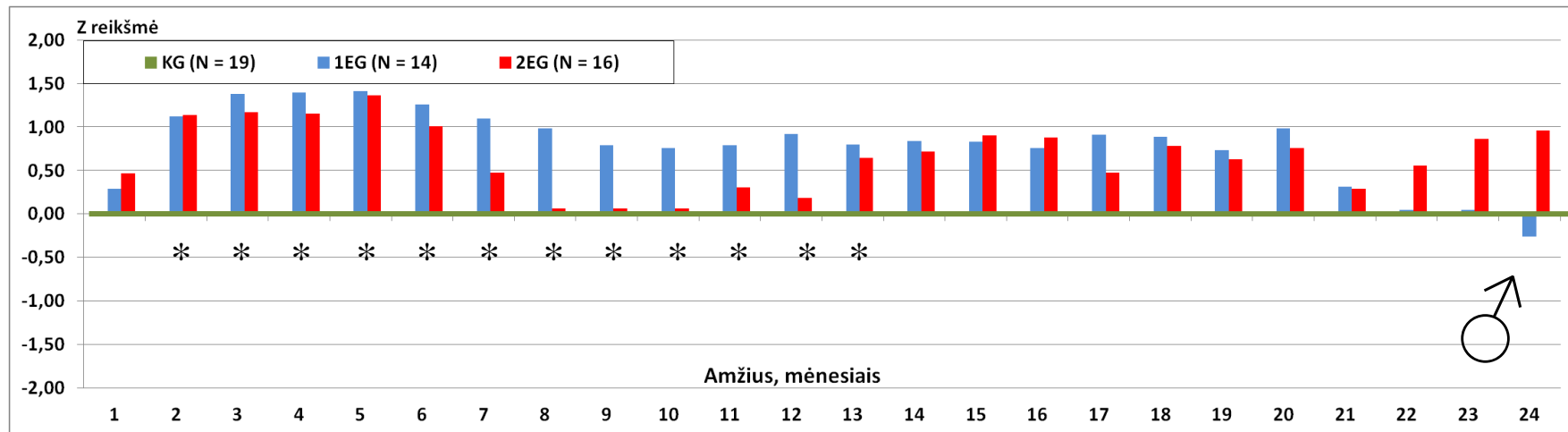
tolesnė svorio kitimų analizė gali būti nepatikima. Be to, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp skirtingų grupių ir lyčių palikuonių vidutinio svorio ir augimo trajektorijos senyvo amžiaus palikuonims nenustatėme.

Pirminio palikuonių svorio kitimo analizės etapo metu pateikiame kiekvienos lyties pirmosios kartos palikuonių svorio kitimo ypatumus mėnesiais. Antruoju analizės etapu kartu nagrinėti abiejų lyčių svorio kitimo duomenys, siekiant įvertinti lyties ir maisto ribojimo grupės įtaką palikuonių augimo trajektorijai ir vidutiniam svoriui.

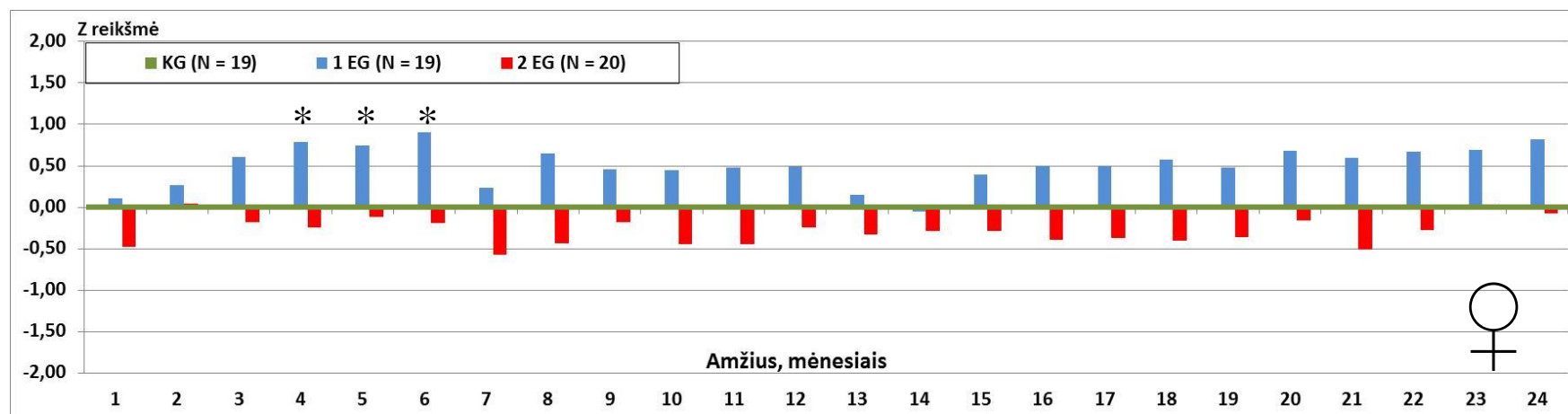
4.2.2.1. Palikuonių svorio kitimo analizė pamėnesiui

Mitybos ribojimą patyrusių motinų pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonys buvo tendencingai sunkesni už KG beveik viso stebėjimo laikotarpiu. Statistiškai reikšmingas svorių skirtumas nustatytas nuo antrojo gyvenimo mėnesio. 2EG vyriškosios lyties palikuonys atsigriebė svorį ir įgijo svorio pranašumą, palyginti su kontrolinės grupės svoriu, 2–6 gyvenimo mėnesį, o 1EG palikuonys svėrė statistiškai reikšmingai daugiau nei KG 2–13 gyvenimo mėnesį ($p < 0,05$) (11 pav., 8 lentelė). Vėliau statistiškai reikšmingo svorio skirtumo, palyginti su kontroline grupe, nebebuvo, matyt, dėl mažėjančio gyvūnų skaičiaus grupėse, tačiau išliko aiški didesnio vidutinio svorio tendencija.

Analizuojant moteriškosios lyties palikuonis matyti, kad 1EG grupės palikuonys svėrė statistiškai reikšmingai daugiau už KG 4–6 gyvenimo mėnesį ($p < 0,05$) (12 pav., 8 lentelė). Daugiau reikšmingų skirtumų, palyginti su KG, nenustatyta, tačiau eksperimentinių grupių patelių augimo kreivės skyrėsi tarpusavyje. 1EG patelės buvo statistiškai reikšmingai sunkesnės už 2EG pateles 3–12 ir 16–21 gyvenimo mėnesį ($p < 0,05$).



11 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių svorio dinamika. Kontrolinės grupės (KG) svorio z reikšmių vidurkis visais amžiaus mėnesiais lygus nuliui (pažymėta žalia linija). Paveiksle pateikiame 1EG (iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) ir 2EG (iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) grupių svorio z reikšmes, palyginti su kontroline grupe, skirtingais gyvenimo mėnesiais. N – palikuonių skaičius. * $p < 0,05$ palyginti su kontroline grupe; kiti statistiniai duomenys pateikti 8 lentelėje.



12 pav. Pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonių svorio dinamika. Kontrolinės grupės (KG) svorio z reikšmių vidurkis visais amžiaus mėnesiais lygus nuliui (pažymėta žalia linija). Paveiksle pateikiame 1EG (iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) ir 2EG (iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys) grupių svorio z reikšmes, palyginti su kontroline grupe, skirtingais gyvenimo mėnesiais. N – palikuonių skaičius. * $p < 0,05$ palyginti su kontroline grupe. Svarbu pažymėti, kad maisto ribotai gavusių motinų moteriškosios lyties palikuonių kūno svoris statistiškai reikšmingai skyrėsi tarpusavyje ($p < 0,05$) beveik visais gyvenimo laikotarpiais (skirtumai tarp grupių pateikti 8 lentelėje).

8 lentelė. Pirmosios palikuonių kartos svorio dinamikos rodikliai.

Lytis	Vyrishkosios lyties palikuonys				Moteriškosios lyties palikuonys			
	z reikšmių vidurkis		F/ χ^2	p	z reikšmių vidurkis		F/ χ^2	p
	1EG	2EG			1EG	2EG		
1	0,29	0,47	5,39	0,07 [#]	0,10	-0,48	1,75	0,18
2	1,12 ^a	1,14 ^a	11,50	< 0,01 [#]	0,27	0,04	0,53	0,59
3	1,38 ^a	1,17 ^a	15,95	< 0,01 [#]	0,60 ^b	-0,18 ^b	8,53	0,01 [#]
4	1,39 ^a	1,15 ^a	13,27	< 0,01 [#]	0,78 ^{ab}	-0,25 ^b	11,07	< 0,01 [#]
5	1,41 ^a	1,37 ^a	16,11	< 0,01 [#]	0,75 ^{ab}	-0,12 ^b	11,16	< 0,01 [#]
6	1,26 ^a	1,00 ^a	14,23	< 0,01 [#]	0,91 ^{ab}	-0,19 ^b	13,94	< 0,01 [#]
7	1,10 ^a	0,48	10,78	< 0,01 [#]	0,24 ^b	-0,57 ^b	3,78	0,04
8	0,99 ^{ab}	0,07 ^b	9,61	0,01 [#]	0,65 ^b	-0,44 ^b	6,42	< 0,01
9	0,79 ^a	0,06	4,01	0,02	0,46 ^b	-0,18 ^b	3,73	0,03
10	0,76 ^a	0,06	3,65	0,03	0,45 ^b	-0,45 ^b	7,21	< 0,01
11	0,79 ^a	0,31	3,49	0,04	0,48 ^b	-0,45 ^b	16,23	< 0,01 [#]
12	0,92 ^a	0,19	3,75	0,03	0,49 ^b	-0,25 ^b	5,46	0,01
13	0,80 ^a	0,64	4,05	0,02	0,15	-0,33	1,89	0,16
14	0,84	0,72	2,45	0,10	-0,06	-0,29	0,58	0,56
15	0,83	0,90	3,38	< 0,05	0,39	-0,29	4,48	0,11 [#]
16	0,75	0,88	4,15	0,13 [#]	0,50 ^b	-0,39 ^b	7,37	0,03 [#]
17	0,91	0,47	2,69	0,08	0,50 ^b	-0,37 ^b	8,67	0,01 [#]
18	0,89	0,78	3,00	0,06	0,57 ^b	-0,40 ^b	13,25	< 0,01 [#]
19	0,73	0,63	1,89	0,17	0,48 ^b	-0,36 ^b	9,00	0,01 [#]
20	0,98	0,76	2,69	0,08	0,68 ^b	-0,16 ^b	8,99	0,01 [#]
21	0,31	0,29	0,32	0,73	0,59 ^b	-0,51 ^b	12,22	< 0,01 [#]
22	0,04	0,55	0,56	0,58	0,67	-0,27	6,54	0,04 [#]
23	0,05	0,86	0,44	0,66	0,69	0,01	3,25	0,05
24	-0,26	0,96	0,60	0,57	0,82	-0,07	2,06	0,15

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys.

Grupių z reikšmių vidurkiai, pažymėti a raide, statistškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės ($p < 0,05$); b raide žymi statistškai reikšmingą eksperimentinių grupių skirtumą tarpusavyje ($p < 0,05$). [#] taikytas Kruskalo ir Walliso testas, kitur – vienfaktorinė dispersinė analizė, naudojant Bonferroni post-hoc kriterijų.

4.2.2.2. Bendras palikuonių vidutinio svorio ir augimo trajektorijos įvertinimas skirtingais amžiaus laikotarpiais

Kaip ir analizuodami žvalgomojo tyrimo svorių dinamiką, duomenis suskirstėme į toliau nurodytus amžiaus tarpsnius pagal reikšmingus laboratorinių žiurkių ontogenezės etapus (320): ankstyvasis (1–4 mėn.), jaunas reprodukcinis (5–10 mėn.), brandus reprodukcinis (11–18 mėn.) ir pagyvenęs (19–23 mėn.).

Duomenys neatitiko sferiškumo sąlygų (nustatytų pagal *Mauchly* kriterijų), todėl augimo trajektorijos sąveikos su grupe, kurios mityba buvo ribojama, ir lytimi poveikio reikšmingumas vertintas daugiamačiais testais (324, 325). Taip pat vertinome bendrą maisto ribojimo ir lyties poveikį vidutiniam svoriui.

Atskirais vertinimo intervalais nepavyko patenkinti duomenų dispersijų lygybės (pagal *Levene* testą) ir interkoreliacijų homogeniškumo sąlygų (pagal *Box M* testą), todėl interpretuojant gautus rezultatus reikalingas atsargumas, nes ne visos tendencijos galėjo būti tiksliai atskleistos.

1–4 gyvenimo mėnesiai

Pirmosios kartos 1–4 mėnesių amžiaus palikuonių svorių mišraus dizaino dispersine analize nustatėme, kad motinos mitybos ribojimas lėmė statistiškai reikšmingus palikuonių augimo trajektorijos (*Wilks Lambda* = 0,25; $F = 6,24$; $p < 0,001$) ir vidutinio svorio ($F = 11,93$; $p < 0,001$) skirtumus. Be to, skyrėsi skirtingos lyties palikuonių augimo trajektorija (*Wilks Lambda* = 0,27; $F = 17,14$; $p < 0,001$) ir vidutinis svoris ($F = 53,16$; $p < 0,001$). Taip pat buvo reikšminga lyties ir mitybos ribojimo suminė įtaka augimo trajektorijai (*Wilks Lambda* = 0,49; $F = 2,68$; $p < 0,001$) ir vidutiniam svoriui ($F = 7,90$; $p = 0,001$).

5–10 gyvenimo mėnesiai

Pirmosios kartos 5–10 mėnesių amžiaus palikuonių svorių mišraus dizaino dispersine analize nustatėme, kad motinos mitybos ribojimas lėmė statistiškai reikšmingus palikuonių augimo trajektorijos (*Wilks Lambda* = 0,25; $F = 1,77$; $p = 0,01$) ir vidutinio svorio ($F = 5,51$; $p = 0,01$) skirtumus. Be to, skyrėsi skirtingos lyties palikuonių augimo trajektorija (*Wilks Lambda* = 0,29; $F = 4,52$; $p < 0,001$) ir vidutinis svoris ($F = 111,79$; $p < 0,001$). Taip pat buvo reikšminga lyties ir mitybos ribojimo suminė įtaka augimo trajektorijai (*Wilks Lambda* = 0,18; $F = 2,40$; $p < 0,001$) ir vidutiniam svoriui ($F = 3,27$; $p = 0,04$).

11–18 gyvenimo mėnesiai

Pirmosios kartos 11–18 mėnesių amžiaus palikuonių svorių mišraus dizaino dispersine analize nustatėme, kad motinos mitybos ribojimas lėmė statistiškai reikšmingus palikuonių augimo trajektorijos (*Wilks Lambda* = 0,07; $F = 3,24$; $p < 0,001$) ir vidutinio svorio ($F = 3,80$; $p = 0,03$) skirtumus. Be to, skyrėsi skirtingos lyties palikuonių vidutinis svoris ($F = 271,58$; $p < 0,001$), bet ne augimo trajektorija (*Wilks Lambda* = 0,44; $F = 1,50$; $p = 0,11$). Analizuojant suminę lyties ir mitybos ribojimo įtaką paaiškėjo, kad ji buvo statistiškai reikšminga palikuonių augimo trajektorijai (*Wilks Lambda* = 0,18; $F = 1,59$; $p = 0,02$), tačiau ne vidutiniam svoriui ($F = 2,68$; $p = 0,08$).

19–23 gyvenimo mėnesiai

Pirmosios kartos 19–23 mėnesių amžiaus palikuonių svorių mišraus dizaino dispersine analize nustatėme, kad motinos mitybos ribojimas lėmė statistiškai reikšmingą palikuonių augimo trajektorijos (*Wilks Lambda* = 0,07; $F = 2,41$; $p < 0,01$), bet ne vidutinio svorio skirtumą ($F = 1,51$; $p = 0,23$). Analizuojant taip pat aptikta, kad skyrėsi skirtingos lyties palikuonių vidutinis svoris ($F = 71,97$; $p < 0,001$), tačiau ne augimo trajektorija (*Wilks Lambda* = 0,33; $F = 1,73$; $p =$

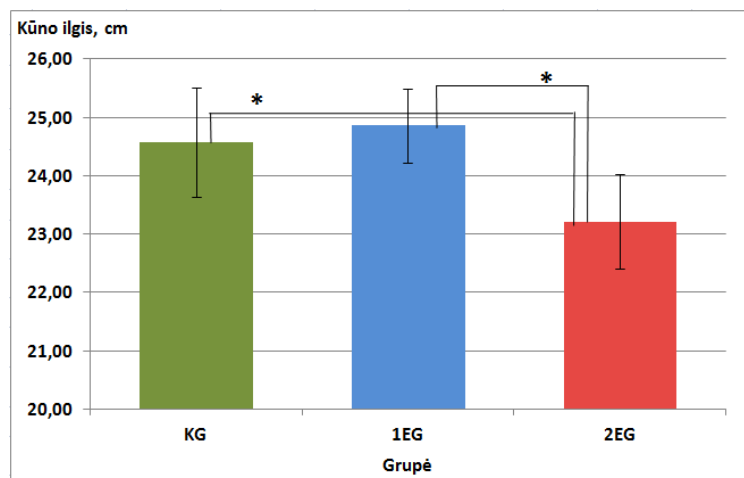
0,12). Lyties ir mitybos ribojimo suminė įtaka buvo reikšminga augimo trajektorijai (*Wilks Lambda* = 0,05; *F* = 3,18; *p* < 0,001), tačiau ne vidutiniam svoriui (*F* = 2,36; *p* = 0,11).

4.2.3. Kiti pirmosios palikuonių kartos biometriniai rodikliai

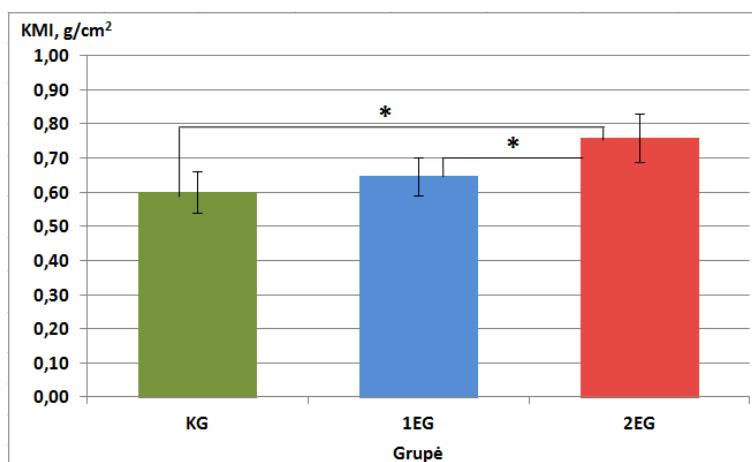
Šiame darbe, be svorio, buvo analizuoti ir kiti biometriniai palikuonių augimo rodikliai. Reikšmingais žiurkės gyvenimo laikotarpiais siekėme įvertinti reprodukcinio, pagyvenusio ir senyvo amžiaus (12, 18 ir 24 gyvenimo mėnesių) palikuonių kūno sudėties rodiklius: kūno ilgį, kaklo, krūtinės ir pilvo apimtis ir išvestinius rodiklius (kūno masės ir *Lee* indeksus, pilvo ir krūtinės apimčių santykį).

4.2.3.1. Vyrishkosios lyties palikuonių biometriniai rodikliai

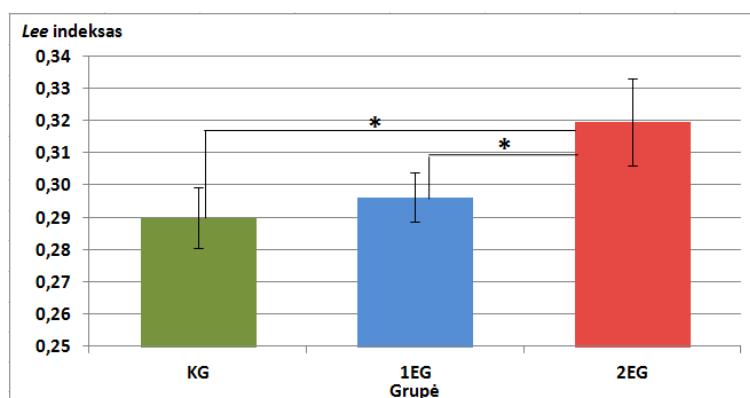
Vertinant kūno dydį nustatyta, kad 12 mėnesių amžiaus vyrishkosios lyties 2EG palikuonys buvo trumpesni, tačiau turėjo didesnius kūno masės ir *Lee* indeksus bei pilvo / krūtinės apimčių santykį, palyginti su kitomis grupėmis (*p* < 0,05), (13–16 pav., 9 lentelė). Kitais stebėjimo laikotarpiais reikšmingų skirtumų nuo KG nenustatyta, tačiau 2EG palikuonims nustatyta didesnių biometrinių rodiklių tendencija, lyginant grupes tarpusavyje.



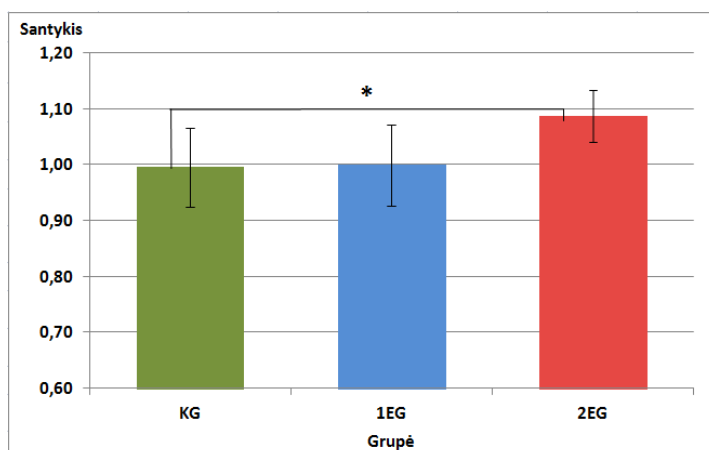
13 pav. 12 mėnesių amžiaus pirmosios kartos vyrishkosios lyties palikuonių kūno ilgis, cm. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * *p* < 0,05 tarp nurodytų grupių.



14 pav. 12 mėnesių amžiaus pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių kūno masės indeksas. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * $p < 0,05$ tarp nurodytų grupių.



15 pav. 12 mėnesių amžiaus pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių Lee indeksas. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * $p < 0,05$ tarp nurodytų grupių.



16 pav. 12 mėnesių amžiaus pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių pilvo ir krūtinės apimčių santykis. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * $p < 0,05$ tarp nurodytų grupių.

9 lentelė. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių biometriniai rodikliai.

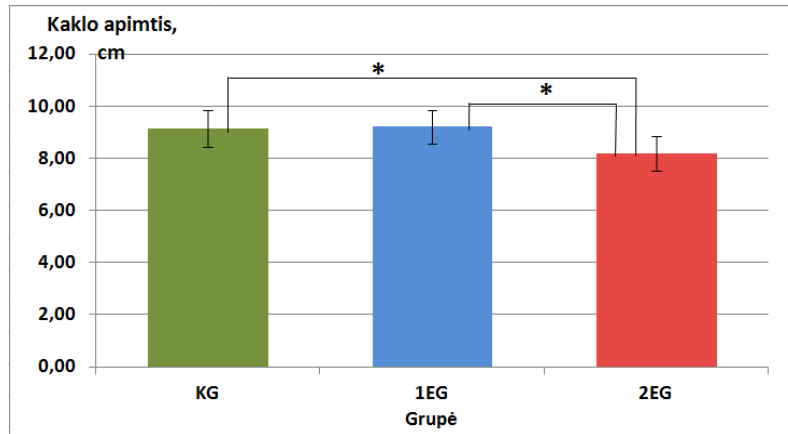
Rodiklis	Grupė	Vidurkis ± SN (12 mėn.)	F/ χ^2	p	Vidurkis ± SN (18 mėn.)	F/ χ^2	p	Vidurkis ± SN (24 mėn.)	χ^2	p
Kūno ilgis, cm	KG	24,57±0,93	10,38	< 0,01 [#]	24,57±0,93	1,06	0,37	24,58±0,38	0,47	0,79 [#]
	1EG	24,86±0,63			24,93±0,79			24,25±1,39		
	2EG	23,21±0,81			24,29±0,76			24,83±0,76		
Kaklo apimtis, cm	KG	10,50±2,10	1,83	0,19	10,07±0,73	0,21	0,82	8,58±0,38	0,62	0,96 [#]
	1EG	10,00±0,41			9,93±0,69			9,08±1,38		
	2EG	9,21±0,49			9,86±0,45			8,92±0,52		
Krūtinės apimtis, cm	KG	13,64±1,73	1,55	0,24	13,57±0,93	0,17	0,84	11,17±0,29	1,20	0,55 [#]
	1EG	14,14±1,07			13,32±1,05			11,83±1,26		
	2EG	13,00±0,58			13,64±1,21			11,92±0,80		
Pilvo apimtis, cm	KG	13,50±1,08	1,31	0,29	14,14±0,94	0,17	0,84	12,08±0,72	2,87	0,24 [#]
	1EG	14,07±0,61			14,43±1,30			11,92±2,50		
	2EG	14,11±0,57			14,14±0,85			13,62±0,98		
KMI, g/cm ²	KG	0,60±0,06	11,79	< 0,01 [#]	0,76±0,03	0,74	0,49	0,58±0,01	2,40	0,30 [#]
	1EG	0,65±0,06			0,79±0,11			0,62±0,12		
	2EG	0,76±0,07			0,81±0,08			0,67±0,06		
Lee indeksas	KG	0,29±0,01	15,89	< 0,01 [#]	0,31±0,01	3,30	0,19 [#]	0,29±0,01	3,20	0,20 [#]
	1EG	0,30±0,01			0,32±0,02			0,29±0,01		
	2EG	0,32±0,01			0,32±0,01			0,30±0,01		
Pilvo ir krūtinės apimčių santykis	KG	1,00±0,07	4,51	0,03	1,04±0,06	1,14	0,34	1,08±0,06	3,20	0,20 [#]
	1EG	1,00±0,07			1,08±0,05			1,00±0,12		
	2EG	1,09±0,05			1,04±0,07			1,14±0,06		

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. [#]taikytas Kruskalo ir Walliso testas, kitur – vienfaktorinė dispersinė analizė, naudojant Bonferroni post-hoc kriterijų. SN – standartinis nuokrypis.

4.2.3.2. Moteriškosios lyties palikuonių biometriniai rodikliai

12 mėnesių amžiaus moteriškosios lyties 2EG palikuonys turėjo statistiškai reikšmingai mažesnę kaklo apimtį nei kitų grupių individai ($p < 0,05$), (17 pav., 10 lentelė). Kitais stebėjimo laikotarpiais reikšmingų skirtumų nuo KG

nenustatyta, tačiau 2EG moteriškosios lyties palikuonims buvo būdingos mažesnės biometrinių rodiklių vertės, o 1EG – didesnių rodiklių tendencija, palyginti su kitomis grupėmis.



17 pav. 12 mėnesių amžiaus pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonių kaklo apimtis, cm. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * $p < 0,05$ tarp nurodytų grupių.

10 lentelė. Pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonių biometriniai rodikliai.

Rodiklis	Grupė	Vidurkis ± SN (12 mėn.)	F	p	Vidurkis ± SN (18 mėn.)	F	p	Vidurkis ± SN (24 mėn.)	χ^2	p
Kūno ilgis, cm	KG	23,29±1,32	2,54	0,28 [#]	23,14±1,49	1,04	0,37	22,42±0,52	0,38	0,83 [#]
	1EG	22,71±0,99			22,86±0,75			22,67±0,58		
	2EG	22,14±0,94			22,29±1,04			22,17±1,76		
Kaklo apimtis, cm	KG	9,14±0,69	5,35	0,02	8,71±0,95	0,27	0,77	7,83±0,52	3,44	0,18 [#]
	1EG	9,21±0,64			8,71±0,60			8,50±0,66		
	2EG	8,18±0,66			8,46±0,59			7,58±0,38		
Krūtinės apimtis, cm	KG	12,36±1,14	1,42	0,27	11,29±0,98	0,15	0,87	11,00±1,00	3,08	0,21 [#]
	1EG	12,57±0,93			11,32±0,75			11,67±0,76		
	2EG	11,64±1,14			11,11±0,61			10,42±0,52		
Pilvo apimtis, cm	KG	12,57±1,37	0,55	0,59	12,00±1,08	0,61	0,56	10,92±0,88	4,09	0,13 [#]
	1EG	12,29±1,41			12,18±0,87			11,75±0,43		
	2EG	11,89±0,76			11,64±0,80			10,33±1,01		
KMI, g/cm ²	KG	0,55±0,06	2,47	0,29 [#]	0,64±0,07	1,74	0,20	0,59±0,10	3,82	0,15 [#]
	1EG	0,58±0,04			0,68±0,08			0,66±0,07		
	2EG	0,59±0,04			0,61±0,05			0,56±0,01		
Lee indeksas	KG	0,29±0,01	2,36	0,12	0,30±0,01	0,75	0,49	0,30±0,02	1,87	0,39 [#]
	1EG	0,29±0,01			0,31±0,01			0,31±0,01		
	2EG	0,30±0,01			0,30±0,01			0,29±0,01		
Pilvo ir krūtinės apimčių santykis	KG	1,02±0,07	0,61	0,55	1,06±0,07	0,49	0,62	0,99±0,01	0,63	0,73 [#]
	1EG	0,98±0,08			1,08±0,02			1,01±0,04		
	2EG	1,03±0,11			1,05±0,06			1,00±0,14		

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. # taikytas Kruskalo ir Walliso testas, kitur – vienfaktorinė dispersinė analizė, naudojant Bonferroni post-hoc kriterijų. SN – standartinis nuokrypis.

4.2.4. Pirmosios palikuonių kartos kraujo rodikliai

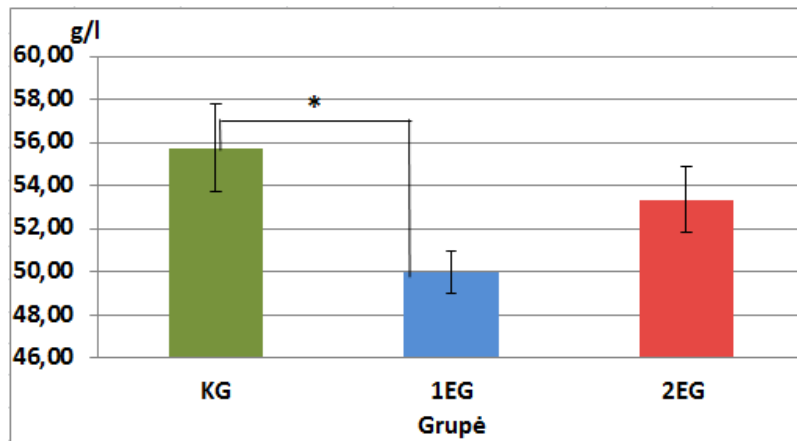
Atlikę bendrąjį kraujo tyrimą, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių bendrųjų kraujo rodiklių neaptikome ($p > 0,05$), šių tyrimų rodikliai atitiko fiziologinės normos ribas.

Toliau pateikiami pirmosios kartos 12 ir 24 mėnesių amžiaus palikuonių biocheminių kraujo tyrimų rezultatai.

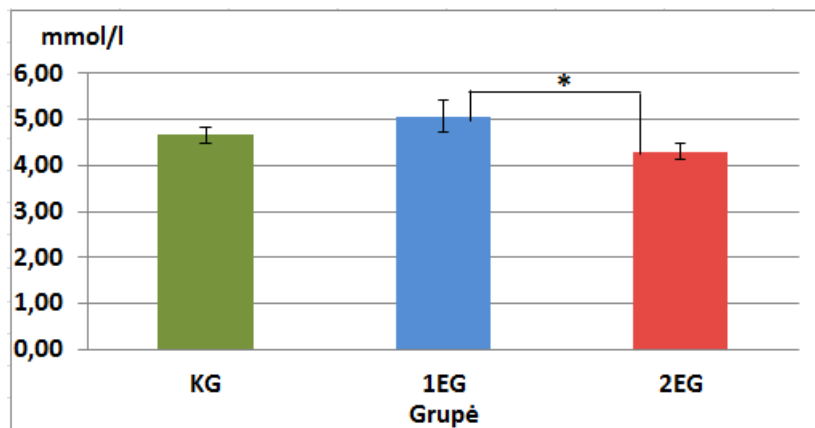
4.2.4.1. Vyriškosios lyties palikuonių biocheminiai kraujo rodikliai

Analizuojant vyriškosios lyties palikuonių biocheminius kraujo rodiklius nustatyta, kad 12 mėnesių amžiaus 1EG palikuonių albuminų koncentracija kraujyje buvo mažesnė už KG ($p < 0,05$) (*18 pav., 11 lentelė*). Panaši albuminų koncentracijos tendencija buvo ir 2EG palikuonių kraujyje. Taip pat pastebėtos mažesnės šlapalo koncentracijos tendencijos 1EG palikuonių grupėje. 24 mėnesių amžiaus palikuonių biocheminiai kraujo rodikliai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau 1EG palikuonims buvo būdingos panašios į vienerių metų amžiaus palikuonių kraujo sudėties tendencijos.

12-ą gyvenimo mėnesį gliukozės koncentracija 2EG grupės palikuonių kraujyje buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei 1EG individų (*19 pav., 11 lentelė*). Tačiau 24-ą mėnesį buvo matyti aiški, nors ir statistiškai nereikšminga, gliukozės kiekio kraujyje didėjimo tendencija ($p > 0,05$).



18 pav. Pirmosios kartos 12 mėnesių amžiaus vyriškosios lyties palikuonių albuminų koncentracijos kraujo serume. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * $p < 0,05$ tarp nurodytų grupių.



19 pav. Pirmosios kartos 12 mėnesių amžiaus vyriškosios lyties palikuonių gliukozės koncentracijos kraujo serume. KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * $p < 0,05$ tarp nurodytų grupių.

11 lentelė. Pirmosios kartos vyriškosios lyties 12 ir 24 mėnesių amžiaus palikuonių biocheminiai kraujo rodikliai.

Rodiklis	Grupė	Vidurkis ± SN (12 mėn.)	χ^2	p	Vidurkis ± SN (24 mėn.)	χ^2	p
Bendras baltymas, g/l	KG	81,75±2,22	4,57	0,10	79,67±2,08	0,69	0,71
	1EG	76,67±3,06			84,33±8,02		
	2EG	69,67±15,37			82,00±4,36		
Albuminai, g/l	KG	55,75±2,06	6,44	0,04	43,00±9,64	2,78	0,25
	1EG	51,00±1,00			37,33±12,74		
	2EG	53,33±1,53			52,00±5,19		
Globulinai, g/l	KG	26,00±3,56	0,07	0,97	36,33±9,24	5,24	0,07
	1EG	26,00±2,65			47,33±15,04		
	2EG	26,67±2,52			29,33±1,53		
Šlapalas, mmol/l	KG	4,02±0,96	5,07	0,08	3,63±1,27	1,43	0,49
	1EG	3,53±0,21			4,80±0,70		
	2EG	6,33±1,91			4,23±0,65		
Gliukozė, mmol/l	KG	4,66±0,17	6,62	0,04	4,60±0,30	3,52	0,17
	1EG	5,07±0,35			5,06±1,20		
	2EG	4,30±0,17			5,73±0,60		
Cholesterolis, mmol/l	KG	1,97±0,38	0,69	0,71	2,27±1,02	0,81	0,67
	1EG	1,80±0,10			2,00±0,56		
	2EG	2,03±0,40			2,30±0,20		
Alanintransaminazė, u/l	KG	48,67±3,79	2,08	0,35	54,33±8,96	1,16	0,56
	1EG	48,00±15,72			51,67±11,68		
	2EG	42,33±3,51			46,67±8,51		
Amilazė, u/l	KG	718,60±36,56	0,68	0,71	677,67±59,18	1,16	0,56
	1EG	695,67±90,40			718,33±161,80		
	2EG	698,33±17,56			780,33±114,61		

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. Statistiniam reikšmingumui tikrinti taikytas Kruskalo ir Walliso testas. SN – standartinis nuokrypis.

4.2.4.2. Moteriškosios lyties palikuonių biocheminiai kraujo rodikliai

Analizuojant moteriškosios lyties palikuonių biocheminius kraujo rodiklius (12 lentelė), matyti, kad patelių kraujo sudėtis statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Vis dėlto didesnė gliukozės koncentracija nevalgius buvo nustatyta eksperimentinių grupių individų kraujyje ($p > 0,05$). Taip pat, lyginant 12 ir 24 mėnesių amžiaus 1EG ir 2EG palikuonių cholesterolio koncentraciją, buvo matyti cholesterolio koncentracijos didėjimo tendencija ($p > 0,05$).

Eksperimentinėms grupėms taip pat būdinga didesnės amilazės koncentracijos kraujyje tendencija ($p > 0,05$).

12 lentelė. Pirmosios kartos moteriškosios lyties 12 ir 24 mėnesių amžiaus palikuonių biocheminiai kraujo rodikliai.

Rodiklis	Grupė	Vidurkis \pm SN (12 mėn.)	χ^2	p	Vidurkis \pm SN (24 mėn.)	χ^2	p
Bendras baltymas, g/l	KG	89,60 \pm 11,74	1,95	0,38	77,67 \pm 5,69	1,70	0,43
	1EG	92,67 \pm 8,66			82,67 \pm 2,52		
	2EG	83,20 \pm 5,85			83,33 \pm 2,31		
Albuminai, g/l	KG	66,25 \pm 12,99	0,27	0,87	44,00 \pm 20,88	4,86	0,09
	1EG	67,20 \pm 10,69			62,00 \pm 2,00		
	2EG	67,00 \pm 10,39			62,00 \pm 3,61		
Globulinai, g/l	KG	19,50 \pm 3,54	3,86	0,15	33,33 \pm 19,86	1,19	0,55
	1EG	26,00 \pm 3,61			20,33 \pm 1,53		
	2EG	19,50 \pm 0,71			21,33 \pm 2,52		
Šlapalas, mmol/l	KG	4,63 \pm 0,69	1,85	0,39	4,37 \pm 0,97	0,09	0,96
	1EG	4,02 \pm 0,99			4,27 \pm 0,58		
	2EG	4,88 \pm 1,40			4,37 \pm 0,70		
Gliukozė, mmol/l	KG	4,38 \pm 0,66	3,55	0,17	4,37 \pm 0,64	0,43	0,81
	1EG	5,03 \pm 0,62			4,57 \pm 0,40		
	2EG	5,04 \pm 0,21			4,63 \pm 0,81		
Cholesterolis, mmol/l	KG	1,60 \pm 0,37	3,53	0,17	2,13 \pm 0,68	2,76	0,25
	1EG	1,97 \pm 0,12			2,50 \pm 0,92		
	2EG	1,53 \pm 0,12			3,17 \pm 0,45		
Alanintransaminazė, u/l	KG	41,75 \pm 12,28	2,77	0,25	52,33 \pm 17,09	0,07	0,97
	1EG	42,50 \pm 5,82			51,00 \pm 14,73		
	2EG	36,40 \pm 5,59			52,67 \pm 5,69		
Amilazė, u/l	KG	680,00 \pm 189,55	0,65	0,72	620,67 \pm 149,55	5,42	0,07
	1EG	725,67 \pm 98,44			716,67 \pm 48,76		
	2EG	681,60 \pm 150,92			849,33 \pm 68,88		

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. Statistiniam reikšmingumui tikrinti taikytas Kruskalo ir Walliso testas. SN – standartinis nuokrypis.

4.2.5. Pirmosios palikuonių kartos organų biometrinė ir histomorfologinė analizė

4.2.5.1. Organų svoriai

13 lentelė. Pirmosios kartos palikuonių santykiniai organų svoriai.

Organas	Grupė	Vyriškosios lyties palikuonys	χ^2	p	Moteriškosios lyties palikuonys	χ^2	p
Skydliaukė	KG	0,0012	5,60	0,06	0,0011	0,36	0,84
	1EG	0,0011			0,0013		
	2EG	0,0006			0,0012		
Širdis	KG	0,0037	2,93	0,23	0,0042	0,27	0,88
	1EG	0,0036			0,0044		
	2EG	0,0032			0,0047		
Kasa	KG	0,0020	2,50	0,29	0,0015	2,22	0,33
	1EG	0,0011			0,0018		
	2EG	0,0033			0,0013		
Smegenys	KG	0,0044	3,82	0,15	0,0059	3,47	0,18
	1EG	0,0041			0,0052		
	2EG	0,0047			0,0054		
Kepenys	KG	0,0349	4,82	0,09	0,0353	3,20	0,20
	1EG	0,0304			0,0322		
	2EG	0,0337			0,0379		
Visceraliniai riebalai	KG	0,0480	2,52	0,28	0,0686	1,07	0,59
	1EG	0,0445			0,0587		
	2EG	0,0323			0,0606		
Blužnis	KG	0,0025	3,61	0,17	0,0024	2,22	0,33
	1EG	0,0020			0,0023		
	2EG	0,0024			0,0028		
Inkstas	KG	0,0039	0,16	0,92	0,0032	0,62	0,73
	1EG	0,0038			0,0035		
	2EG	0,0037			0,0033		
Gonada	KG	1,10±0,56	1,11	0,57	0,10±0,07	0,84	0,66
	1EG	1,44±0,35			0,10±0,04		
	2EG	1,55±0,22			0,11±0,02		

KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. Statistiniam reikšmingumui tikrinti taikytas Kruskalo ir Walliso testas.

13 lentelėje pateikiami atskirų organų svorio ir kūno svorio santykiai. Sėklidžių ir kiaušidžių svoriai pateikiami absoliučiomis vertėmis. Toks pateikimas pasirinktas remiantis moksliniais straipsniais, apibendrinančiais

organo svorio/ kūno svorio santykio ir absoliučių organo svorių naudojimo tinkamumą (326–328) eksperimentiniuose darbuose.

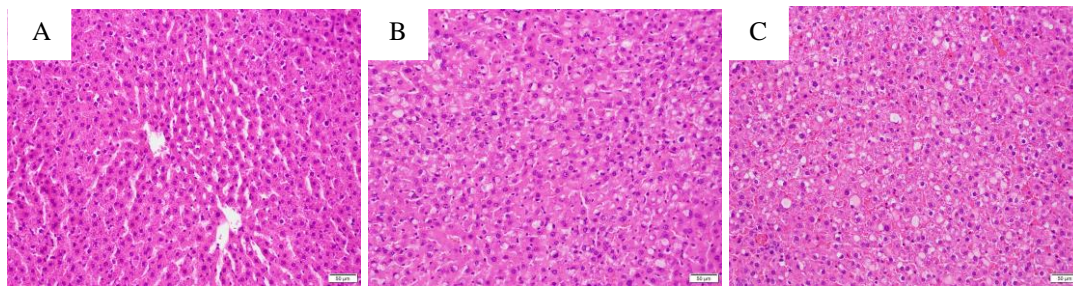
Organų svoriai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$) (*13 lentelė*). Aptikome statistiškai nereikšmingą tendenciją, kad eksperimentinių grupių palikuonių sėklidės – didesnės.

4.2.5.2. Organų histomorfologiniai vaizdai

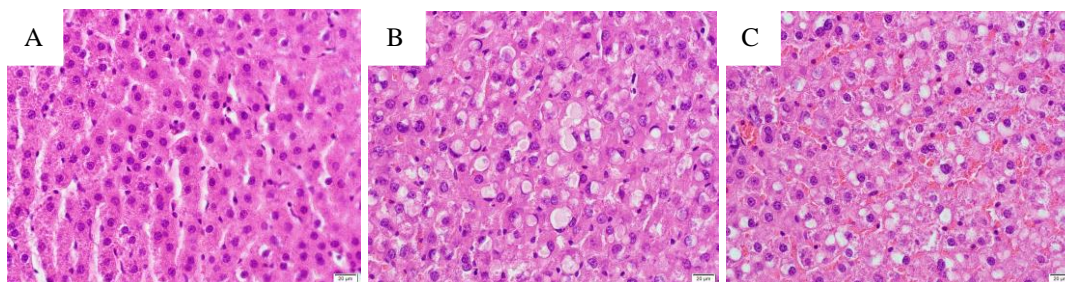
Kepenys

Analizuojant kepenų histologinius mikropreparatus (*20, 21 pav.*), nustatyta, kad pirmosios kartos kontrolinių vyriškosios lyties individų kepenų histologinis vaizdas atitinka normą: aiškiai matomi hepatocitų lapeliai, centrinės venos, sinusiniai kapiliarai, triados (*20A, 21A pav.*), o 1EG ir 2EG eksperimentinių grupių preparatų vaizdas yra kitoks: hepatocitų lapeliai neryškūs, sinusiniai kapiliarai mažiau išreikšti (*20C, 21C pav.*), hepatocituose yra daugiau riebalinių intarpų. Eksperimentinių grupių (*20B, 21B pav.* ir *20C, 21C pav.*) vyriškosios lyties individams būdinga mišri mikropūslelinė ir makropūslelinė riebalinė distrofija, būdingesnė pericentrinėms ir tarpinėms acinusų zonoms.

Eksperimentinių grupių moteriškosios lyties palikuonių kepenų histologinis vaizdas buvo panašus į kontrolinės grupės.



20 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių kepenų histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (IEG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 200x padidinimas, skalė = 50 μ m.

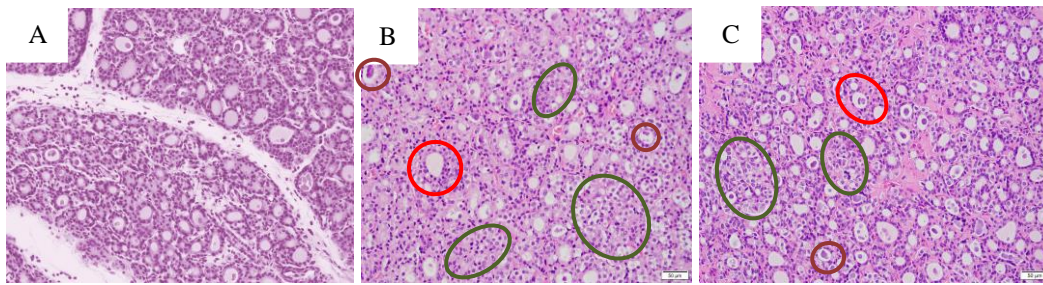


21 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių kepenų histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (IEG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 400x padidinimas, skalė = 20 μ m.

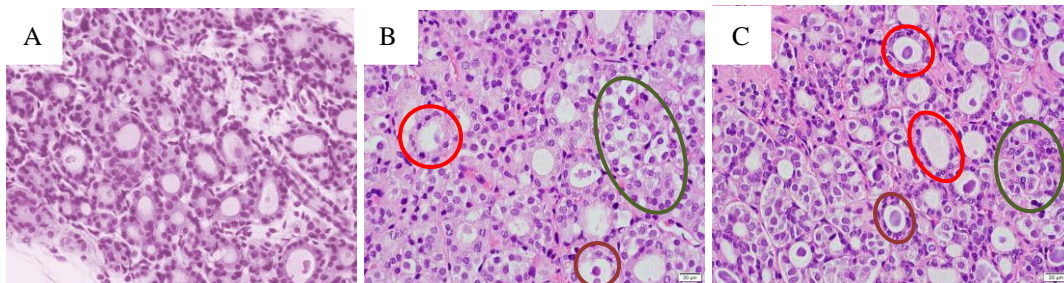
Skydliaukė

Skydliaukės histologinis vaizdas būdingas – didesni folikulai išsidėstę periferijoje, mažesni – centre.

Vyriškosios lyties kontrolinės grupės folikulų folikulinės ląstelės kubinės, folikulai pripildyti koloido, rezorbcinės vakuolės koloide negausios, tarpfolikulinių ląstelių išvešėjimų nematyti (22A, 23A pav.). Vyriškosios lyties eksperimentinių grupių palikuonių (22B, 23B pav. ir 22C, 23C pav.) skydliaukėse matyti hiperplastinių masių tarp folikulų (pažymėta žaliu apskritimu), kondensuotesnis koloidas, dažnai atkibęs nuo folikulo sienelės (pažymėta raudonu apskritimu). 2EG palikuonių preparatuose (22C, 23C pav.) folikulai dažniau iškloti žemesnėmis, suplokštėjusiomis folikulinėmis ląstelėmis (pažymėta raudonu apskritimu).



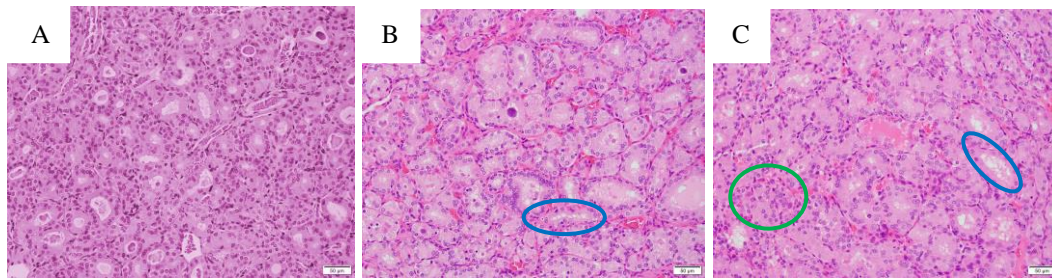
22 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių skydliaukės histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (1EG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 200x padidinimas, skalė = 50 μ m.



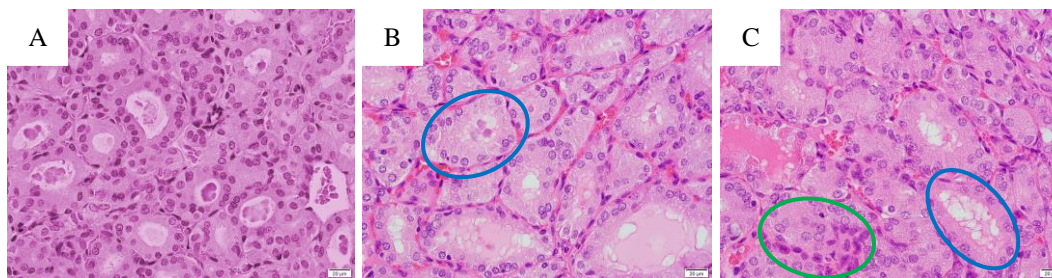
23 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių skydliaukės histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (1EG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 400x padidinimas, skalė = 20 μ m.

Moteriškosios lyties palikuonių skydliaukės folikulai aktyvesni, palyginti su vyriškosios lyties palikuonių folikulais (24, 25 pav.). Eksperimentinių grupių palikuonėms (24B, 25B pav. ir 24C, 25C pav.) būdingos aukštesnės folikulinės ląstelės, koloido nedaug ir jis gausiau vakuolizuotas (pažymėta mėlynu apskritimu). Tarp folikulų matyti hiperplastinių masių (pažymėta žaliu apskritimu).

Taip pat moteriškosios lyties 2EG palikuonims būdingi degeneravę folikulai, gausiai pripildyti koloido su rezorbcinėmis vakuolėmis periferinėse dalyse (pažymėta geltonu apskritimu (26 pav.)).



24 pav. Pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonių skydliaukės histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (1EG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 200x padidinimas, skalė = 50 μ m.



25 pav. Pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonių skydliaukės histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (1EG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 400x padidinimas, skalė = 20 μ m.

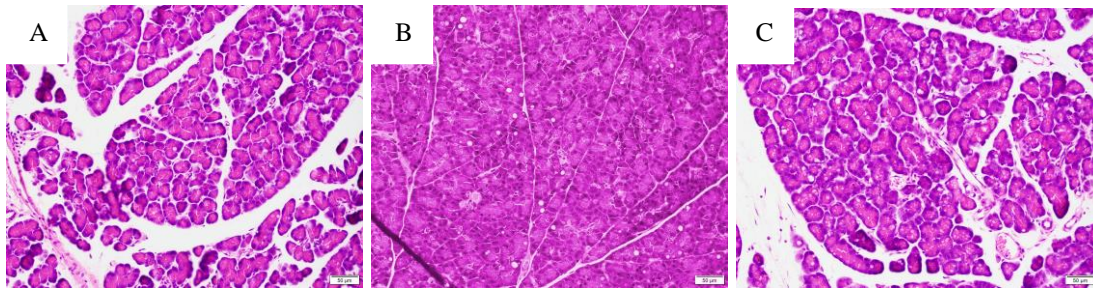


26 pav. Pirmosios kartos moteriškosios lyties iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų (2EG) palikuonių skydliaukės histologinis vaizdas. HE dažymas, 100x padidinimas, skalė = 200 μ m.

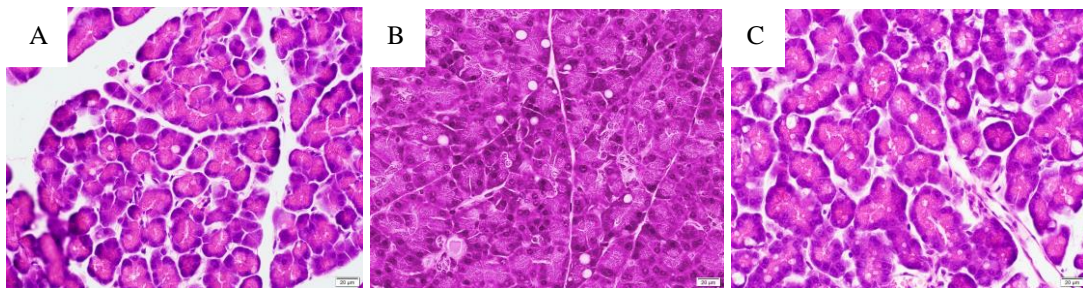
Kasa

Išanalizavus pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių histologinius preparatus, nustatyta, kad visų grupių palikuonių endokrininė kasos dalis (Langerhanso salelės) atrodo panašiai, nukrypimų nuo normos nėra. Kasos egzokrininės dalies skiltelių, latakų ir acinusų morfologijos nukrypimų nuo normos neaptikta, visi egzokrinocitai gausiai pripildyti profermentų. Tačiau pastebėta ir skirtingų grupių palikuonių egzokrinocitų skirtumų. 1EG grupės palikuonims (27B, 28B pav.) nustatytas nedidelis riebalinių intarpų kiekio padidėjimas, o 2EG grupės (27C, 28C pav.) – aptikta dar daugiau ir dar didesnių riebalinių intarpų egzokrinocitų citoplazmoje.

Išanalizavus moteriškosios lyties histologinius preparatus buvo nustatyta, kad vaizdas atitinka kontrolę, riebalinių intarpų egzokrinocitų citoplazmoje nėra (arba jie pavieniai).



27 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių kasos histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (1EG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 200x padidinimas, skalė = 50 µm.

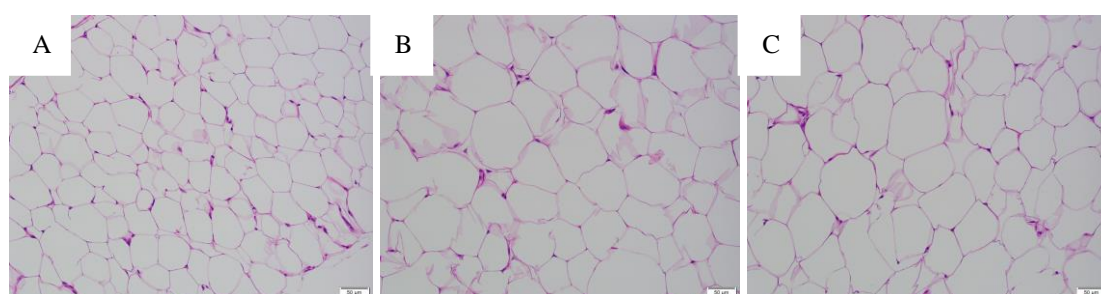


28 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių kasos histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (1EG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 400x padidinimas, skalė = 20 µm.

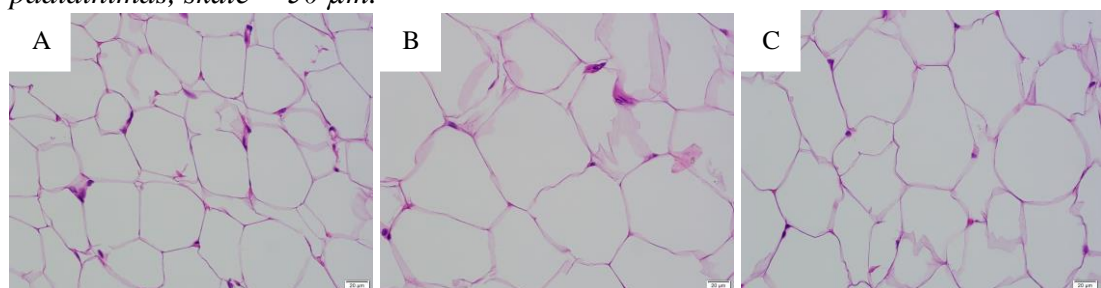
Visceralinis baltasis riebalinis audinys

Analizuojant vyriškosios lyties palikuonių riebalinio audinio preparatus, nustatyti aiškūs pakitimai (29, 30 pav.). 1EG ir 2EG grupių preparatuose matyti išsiplėtę adipocitai (29B, 30B pav. ir 29C, 30C pav.), statistiškai reikšmingai skiriasi jų paviršiaus plotas ($\chi^2 = 124,73$; $p < 0,001$) (31 pav.), vidutinis skersmuo ($\chi^2 = 126,66$; $p < 0,001$) ir maksimalus skersmuo ($\chi^2 = 80,77$; $p < 0,001$). KG grupės palikuonių adipocitai buvo mažesni (vidutinis plotas: $4415,89 \pm 1371,01 \mu\text{m}^2$; vidutinis skersmuo: $73,39 \pm 10,01 \mu\text{m}$; maksimalus skersmuo: $90,98 \pm 17,24 \mu\text{m}$) nei 1EG (vidutinis plotas: $6708,21 \pm 2002,05 \mu\text{m}^2$; vidutinis skersmuo: $90,69 \pm 13,21 \mu\text{m}$; maksimalus skersmuo: $109,60 \pm 15,27 \mu\text{m}$) ir 2EG (plotas: $5110,58 \pm 1896,78 \mu\text{m}^2$; vidutinis skersmuo: $78,34 \pm 13,89 \mu\text{m}$; maksimalus skersmuo: $101,08 \pm 21,35 \mu\text{m}$).

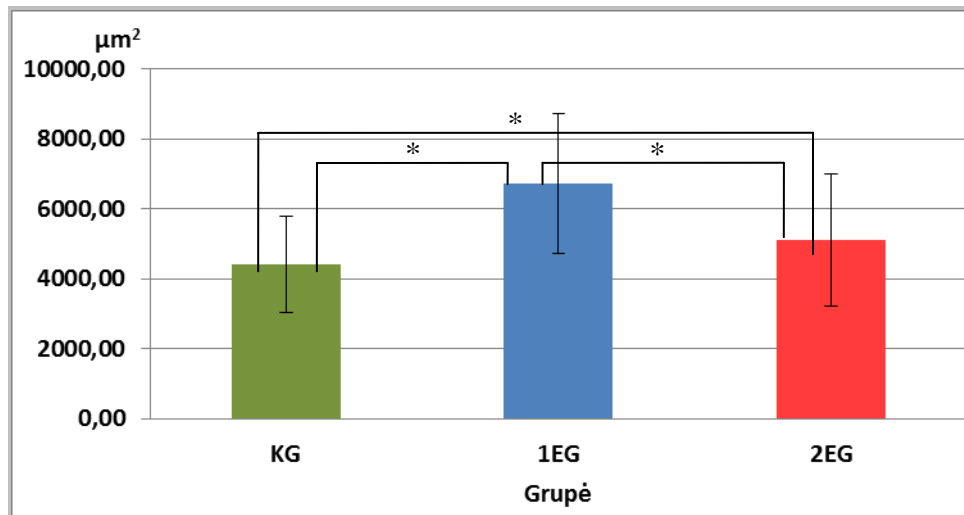
Moteriškosios lyties palikuonių visceralinio baltojo riebalinio audinio adipocitų morfologiniai rodikliai statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$).



29 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių visceralinio baltojo riebalinio audinio histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (1EG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 200x padidinimas, skalė = 50 μm .



30 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių visceralinio baltojo riebalinio audinio histologinis vaizdas: A – kontrolinės grupės motinų palikuonys (KG), B – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (1EG), C – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys (2EG). HE dažymas, 400x padidinimas, skalė = 20 μm .



31 pav. Pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonių visceralinio baltojo riebalinio audinio adipocitų vidutinis paviršiaus plotas, μm^2 . KG – kontrolinės grupės motinų palikuonys, 1EG – iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonys, 2EG – iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonys. * $p < 0,001$ tarp nurodytų grupių.

Išanalizavus kitus pirmosios kartos palikuonių vidaus organus (širdies, inkstų, lytinių liaukų, ruožuotojo raumeninio audinio histologinius preparatus), nenustatyta histomorfologinių skirtumų tarp palikuonių grupių.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Mokslinėje literatūroje skelbiama nemažai tyrimų, aprašančių nevisavertės mitybos per nėštumą lemtus medžiagų apykaitos pokyčius. Tačiau pakitusių medžiagų apykaitos rodiklių išliekamumas skirtingais ontogenezės etapais tiriamas labai retai. Dauguma studijų vykdo ekspres, t. y. greitojo tipo tyrimus, kai palikuonys stebimi tam tikrą gyvenimo laikotarpį (dažniausiai 3–12 gyvenimo mėnesių, ilgiau – retai) ir aprašoma pasirinkta galimų medžiagų apykaitos pokyčių dalis. Turint omenyje, kad dalis pokyčių pasireiškia antrojoje gyvenimo pusėje arba jie gali būti kompensuojami buferinių medžiagų apykaitos mechanizmu, labai trūksta studijų, visapusiškai įvertinančių palikuonių augimo, raidos ir senėjimo ypatumus. Be to, itin retai stebimos kelios palikuonių kartos.

Mitybos išskirtinai iki nėštumo įtaka palikuonių fizinei būklei mokslinėje literatūroje taip pat nagrinėjama nepakankamai ir dažniausiai tik ankstyvuju laikotarpiu, o vėlesnės pasekmės aprašomos hipotetiniu lygmeniu. Tyrėjai teigia, kad motinos mitybos gerovė iki nėštumo galėtų būti netgi svarbesnė už santykinai trumpą ir riboto informatyvumo nėštumo laikotarpį, nes vaisius, prognozuodamas ir programuodamas savo augimą, raidą ir reprodukciją vykstant ontogenezei, išfiltruoja „sezonię“ ir trumpalaikę informaciją apie nepriteklus ir remiasi būtent ilgalaikę motinos fizine būkle (329). Todėl mūsų studija tyrė mitybos sąlygų iki vaikingumo (nėštumo) ir per vaikingumą įtaką žiurkių palikuonių morfologiniams, biometriniams rodikliams ir jų medžiagų apykaitai įvairiais gyvenimo laikotarpiais – jauname, brandžiame amžiuje ir senatvėje. Tai pirmasis tokio tipo eksperimentinis modelis Lietuvoje. Pasaulio literatūroje analogiškų mitybos sąlygų, apimties ir trukmės tyrimo taip pat nepavyko aptikti.

5.1. Pirmosios kartos palikuonių gimstamumo rodikliai

Šio tyrimo duomenimis, iki vaikingumo ir per vaikingumą mitybos ribojimą patyrusių motinų pirmosios kartos palikuonys gimė mažesnio svorio nei kitų grupių palikuonys. Tai tiesioginis *in utero* augimo sulėtėjimo įrodymas. Palikuonio organizmo augimas proporcingai sulėtinamas, siekiant pasiekti mažesnę kūno dydį ir tapti energiška taupesniai išteklių stokojančioje aplinkoje. Kiti tyrimai gauna dvejopus rezultatus. Dalis aprašė *in utero* maisto ribotai gavusių pirmosios kartos palikuonių mažesnę gimimo svorį (12, 25, 32, 78, 256, 301), o kiti šios tendencijos nenustatė (3, 128, 278). Antrosios kartos palikuonys gimsta normalaus svorio ar netgi makrosomiški (3, 32, 128, 301). Mažas gimimo svoris dažnai siejamas su lėtinėmis ligomis (61, 63–65) ir neuroraidos atsilikimu (330).

Nepaisant mažo gimimo svorio, iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų vados dydis bei pasiskirstymas pagal lytį nesiskyrė nuo kontrolinės grupės. Tai patvirtina ir kitos studijos (3, 12, 29, 78, 128, 256, 278). Tačiau mes nustatėme kitą įdomią tendenciją. Išskirtinai iki vaikingumo maisto ribotai gavusios motinos atsivesdavo mažiau jaunikių nei kitų grupių motinos. Radome tik vieną panašią studiją, tyrusią baltymų ribojimą graužikų patelėms. Jos rezultatai taip pat atskleidė, nors ir statistiškai nereikšmingą, tačiau aiškią mažesnio palikuonių skaičiaus tendenciją (266). Kadangi šios grupės palikuonys gimė normalaus svorio, galima manyti, kad santykinai neilgai trukęs metabolinis stresas lėmė metabolinių išteklių padalijimą mažesniai individų skaičiui. Teigiamos energinės pusiausvyros per vaikingumą sąlygomis palikuonys turėjo stimulą (motinos mitybos ribojimas) ir galimybę (nėštumo laikotarpis) sukaupti daugiau maisto medžiagų ir užaugti iki normalaus kūno dydžio. Galima būtų daryti prielaidą, kad įsijungia kompensacinis mechanizmas, leidžiantis įgyvendinti gamtinei atrankai būdingą kokybės ir kiekybės kompromisą. Mažesnio palikuonių skaičiaus strategija galėtų padidinti jų tikimybę sėkmingai susilaukti savo palikuonių. Remiantis eksperimentų su graužikais duomenimis, yra žinoma, kad didelis vados dydis

lemia lėtesnį kūno augimą, slopindamas ląstelių dalijimosi greitį ir galutinį ląstelių skaičių organuose, o mažesnis individų skaičius vadose priešingai – aktyvina augimą ir raidą (331). Ribojant mitybą ir per vaikingumą, kompensaciniai mechanizmai dėl ilgalaikio metabolinio streso poveikio išsekvojami ir adekvataus jauniklio kūno dydžio ir vados dydžio santykio išlaikyti nebepavyksta. Įgyvendinamas perteklinės reprodukcijos principas. Susilaukiama daugiau palikuonių nei potencialiai gali išgyventi iki reprodukcinio amžiaus, tikintis palankių postnatalinių sąlygų. Šį paradoksalų ypatumą patvirtina ir kitos studijos. Pavyzdžiui, net keliolika žiurkių kartu šeriant pašaru, kuriame sumažintas baltymų kiekis, jos vis tiek atsiveda ne mažiau palikuonių nei kontrolinės grupės žiurkių patelės (332).

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad palikuonių lytis tarp grupių nesiskyrė, tai patvirtina ir kiti autoriai (3, 12, 29, 78, 128, 256, 278). Vis dėlto radome ir kitokių duomenų. Didelio kaloringumo motinos mityba gali lemti didesnę vyriškosios lyties palikuonių skaičių, o maisto ribojimas ankstyvuojų vaikingumo laikotarpiu – moteriškosios lyties jauniklių skaičių (333–335). Galima manyti, kad tai vyksta dėl selektyvaus *in utero* jautresnės – vyriškosios lyties – vaisių netekimo (336).

5.2. Dviejų kartų palikuonių kūno dydžio raidos ypatumai

Šis eksperimentas atskleidė, kad mažas gimimo svoris nelemia nuolatinio mažo kūno dydžio. Iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų vyriškosios lyties palikuonys, nors ir gimė mažesni, iki nujunkymo gana sparčiai svorį „atsigriebė“, supanašėjo su kontrolinės grupės individais ir netgi juos aplenkė nuo antrojo iki šeštojo gyvenimo mėnesio. Augimo akceleracija ankstyvuojų postnataliniu laikotarpiu dažnai siejama su lėtinėmis ligomis suaugus (337, 338). Interpretuojant tokius duomenis ribotai ir vienareikšmiškai, atrodo, kad būtent atsigriebimo augimas gali būti svarbiausia lėtinių ligų raidos priežastis, o sugebėjus jo išvengti ar bent jį sulėtinti, būtų galima medžiagų apykaitos sutrikimų riziką sumažinti ar bent atitolinti (pvz.,

modifikuoti į insuliną panašaus 1 tipo augimo faktoriaus epigenetinius pokyčius (215) ar išlaikyti normalų jautrumą insulinui (216)). Vis dėlto tokia organizmo reakcija gali turėti rimtų biologinių motyvų. Nustatyta, kad itin mažo gimimo svorio naujagimių (< 750 g), patyrusių atsigriebimo augimą, buvo kur kas geresni kognityvios raidos rodikliai nei svorio neatsigriebusių naujagimių (211). Vadinasi, neuroraida – prioritetinga organizmo investicijų sritis, savo svarba pralenkianti net bendrą medžiagų apykaitos būklę. Pasibaigus jaunam reprodukciniam amžiui, svorio skirtumų nenustatyta, tačiau iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonims buvo būdingi didesni kūno masės ir *Lee* indeksai ir polinkis į didesnę pilvo apimtį, prognozuojantys centrinę riebalų kaupimą. Galima manyti, kad šie palikuonys galėtų turėti didesnę riziką sirgti lėtinėmis ligomis. Svarbu ir tai, kad antrojoje palikuonių kartoje šios palikuonių grupės svoris taip pat buvo didesnis už kontrolinių individų pirmaisiais gyvenimo mėnesiais. Vadinasi, augimo tempo greitėjimo tendencija išlaikoma ir, ko gero, perduodama kitai palikuonių kartai.

Analizuojant tolesnius palikuonių augimo ypatumus, matyti, kad skirtingų grupių ir lyčių pirmosios ir antrosios kartų palikuonių vidutinis svoris ir augimo trajektorija skyrėsi didžiąją viso stebėjimo laikotarpio dalį. Vyriškosios lyties iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų pirmosios kartos palikuonys svorio pranašumą išlaikė net iki tryliktojo gyvenimo mėnesio. Panašius augimo ypatumus aprašo ir kitų studijų autoriai. Iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų vyriškosios lyties palikuonys buvo sunkesni už kontrolinius gimę ir 94-ąją gyvenimo dieną, tačiau pusės metų amžiaus palikuonių svoris susilygino su kontrolinės grupės svoriu (266). Reikia pažymėti, kad iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų antrosios kartos palikuonys svėrė daugiau už kontrolinės grupės palikuonis ne tik iki brandaus, bet iki pat pagyvenusio amžiaus.

Taigi, nepaisant subalansuotų ir ne perteklinių palikuonių mitybos sąlygų, savo eksperimente nustatėme, kad maisto ribojimą patyrusių motinų palikuonių svoris yra didesnis. Tai labai svarbus ir didelę mitybos iki nėštumo svarbą

ilustruojantis rezultatas. Kūno svorio pokyčiai nėra dažni saikingo maisto medžiagų ribojimo tyrimuose, o antsvorio tendencijos dažniausiai būdingos didelio kaloringumo pašarais gimus šertiems ar kontrolinių patelių žindytiems palikuonims. Tai patvirtina ir kitų autorių duomenys, kurie teigia, kad mitybos ribojimas per vaikingumą lemia drastiškiausius svorio ir kitų fizinės būklės rodiklių pokyčius šeriant gimusius palikuonis didelio kaloringumo pašarais (301, 339–341). Analogiškai perteklinės postnatalinės mitybos vaidmenį antsvorio tendencijų atsiradimui apibendrina ir raidos ir augimo veiksnius tyrinėjantys antropologai (1). Kitais atvejais aprašoma, kad *in utero* maisto ribotai gavę palikuonys sveria mažiau už kontrolinius iki pirmojo gyvenimo mėnesio (3, 12, 29, 256), o vėliau kontrolinius bendraamžius paveja ir auga panašiai net iki 12 ar 18 mėnesių amžiaus (128, 278). Vis dėlto šie tyrimai nuo mūsų eksperimento skiriasi mitybos ribojimo pobūdžiu (ribojome bendrą maisto kiekį, o ne jo sudedamąsias dalis) ir ekspozicijos laikotarpiu (maisto davinį ribojome iki vaikingumo ir per vaikingumą). Mūsų tyrimo rezultatai įrodo, kad net ir nuosaiki postnatalinė mityba gali lemti maisto ribotai gavusių motinų palikuonių kūno svorio ir kitų biometrinių rodiklių skirtumus.

Ypač svarbu, kad svorio pokyčiai tik užsimena apie galingą ir tarpusavyje susijusią metabolinių pokyčių infrastruktūrą. Vadinasi, mitybos ribojimas dar iki pastojimo ir svarbiais ankstyvosios raidos etapais sukelia morfologinių ir fiziologinių pokyčių net ir nesant perteklinės postnatalinės mitybos. Tai rodo ilgalaikį poveikį besivystančio vaisiaus gyvybinių organų struktūrai ir funkcijai ir programuoja ypač prastą atsaką į perteklinę mitybos aplinką.

Itin įdomūs eksperimento rezultatai, gauti išanalizavus moteriškosios lyties palikuonių augimą. Paprastai studijos nenustato *in utero* mitybos ribojimą patyrusių motinų „dukterų“ svorio skirtumų (51, 78), tačiau mes aptikome studiją, nustačiusią didesnę pirmąją vaikingumo savaitę maisto ribotai gavusių motinų moteriškosios lyties palikuonių svorį (278), kitais atvejais pastebimas netgi mažesnis svoris, palyginti su kontrolinės grupės patelių svoriu (3, 128). Mūsų eksperimento metu buvo nustatytas iki vaikingumo maisto ribotai gavusių pirmosios kartos moteriškosios lyties palikuonių svorio skirtumas nuo

4-ojo iki 6-ojo gyvenimo mėnesio. Šis mūsų eksperimento rezultatas ypač svarbus, nes būtent šiuo laikotarpiu patelės būtų ruošiamos poravimui ir vaikingumui. Tai labai iliustratyvus biologinio augimo programavimo pavyzdys. Patelės, besiruošdamos potencialiam apvaisinimui, priaugo daugiau svorio, siekdamos apsisaugoti nuo potencialaus nepritekliaus pasikartojimo. Analizuodami iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų pirmosios kartos palikuones, nenustatėme statistiškai reikšmingų skirtumų, palyginti su kontroline grupe. Vis dėlto abi *in utero* maisto ribotai gavusių patelių grupės skyrėsi tarpusavyje, pasirinkdamos didesnio (iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonės) ar mažesnio (iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonės) svorio strategiją, palyginti su kontroline grupe. Galima daryti prielaidą, kad pirmoji grupė panaudojo tam tikrą medžiagų apykaitos išteklių dalį, siekdama užtikrinti didesnę kūno dydį ir taip optimizuoti energinę pusiausvyrą potencialaus nepritekliaus atveju. Iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų „dukterys“ tokių atsargų neturi, todėl kūno dydį mažina. Ši ypatumą vaizdžiai iliustruoja ir mažesnė pastarųjų kaklo apimtis. Taigi pašaro iki vaikingumo ir per vaikingumą ribotai gavusių motinų „dukterys“ pasirenka mažesnio kūno dydžio strategiją. Antroje kartoje moteriškosios lyties palikuonys augo panašiai ir tarpusavyje nesiskyrė, vadinasi, adekvačios mitybos sąlygos pirmojoje palikuonių kartoje persvėrė buvusias kūno dydžio ir augimo adaptacijas.

Vertinant palikuonių kūno svorį ir kitus fizinės būklės rodiklius, reikia atkreipti dėmesį ir į žindymo laikotarpio svarbą. Mūsų eksperimento metu žindančių motininių patelių pašaro davinys nebuvo ribotas, tačiau kitų tyrėjų atliktų tyrimų rezultatai apibendrina, kad adekvati energinė pusiausvyrą per žindymą gali kompensuoti ir dalį medžiagų apykaitos pokyčių (128). Mitybos ribojimą tęsiant ir per laktaciją, palikuonys išlieka mažo svorio, jo neatsigriebia ir turi didesnę riziką sirgti lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis (3, 128, 255, 301).

5.3. Pirmosios kartos palikuonių kraujo rodikliai

Mūsų tyrime aptikome, kad dauguma grupių bendrųjų ir biocheminių kraujo rodiklių buvo artimi kontrolinės grupės rodikliams. Vis dėlto nustatėme mažesnę albuminų koncentraciją iki vaikingumo pašaro ribotai gavusių motinų vyriškosios lyties palikuonių grupės kraujyje ir analogišką tendenciją iki vaikingumo ir per vaikingumą pašaro ribotai gavusių motinų vyriškosios lyties palikuonių grupėje. Pirmojoje grupėje išryškėjo ir mažesnės baltymų apykaitos produkto – šlapalo – koncentracijos tendencijos, rodančios baltymų trūkumą ir galbūt baltymų apykaitos sutrikimus ir kepenų funkcijos nuokrypius. Kraujo plazmos albuminų mažėjimas yra gana informatyvus prenatalinio mitybos ribojimo pasekmių raiškos rezultatas. Skirtingai nuo riebalų ir angliavandenių, kurių atsargos organizme yra kaupiamos triacilglicerolių ir glikogeno pavidalu, baltymų atsargų organizme nėra kaupiama, vadinasi, esant baltymų trūkumui, bus naudojami kepenų gaminami kraujo plazmos albuminai. Šį ypatumą galima susieti ir su kepenų histomorfologinio tyrimo rezultatais. Šiuo tyrimu nustatytos riebalinės hepatocitų distrofijos tendencijos eksperimentinių grupių vyriškosios lyties individams. Vadinasi, *in utero* maisto ribojimas gali turėti lemiamą įtaką palikuonių kepenų raidai ir baltymų apykaitai.

Mes nenustatėme gliukozės ir cholesterolio koncentracijų skirtumų, palyginti su kontroline grupe, tačiau dvejų metų individams buvo matyti aiški, nors ir statistiškai nereikšminga, gliukozės ir cholesterolio koncentracijų kraujyje didėjimo tendencija. Kiti autoriai pateikia labai skirtingus kraujo tyrimų rezultatus teigdami, kad kraujo rodikliai priklauso nuo mitybos ribojimo laikotarpio ir pobūdžio, palikuonių amžiaus ir postnatalinės mitybos. Pavyzdžiui, iki vaikingumo ribojant žiurkėms baltymų, 94-ąją palikuonių gyvenimo dieną nustatyta padidėjusi gliukozės koncentracija nevalgius, 180-ąją – jau ne. Cholesterolio koncentracija kito atvirkščiai (266). Kiti autoriai teigia, kad mitybos ribojimas per vaikingumą gali nepaveikti palikuonių gliukozės koncentracijos nevalgius (78, 128, 209, 339) arba ją didinti (3, 12, 301). Kaip minėta, labai dideli kraujo sudėties pokyčiai paprastai būdingi

didelio kaloringumo pašarais šertiems graužikų palikuonims. Kita vertus, retrospektyvios studijos, analizuojančios prenatalinį maisto ribojimą patyrusių moterų palikuonis, nepakliūvančius į didelės energinės pusiausvyros sąlygas, taip pat dažnai negauna apie metabolinį sindromą išpėjančių rodiklių nukrypimų nuo normos (221, 342). Reikėtų taip pat paminėti metaboliškai sveikų nutukusiųjų fenomeną (*angl. metabolically healthy obese*), kai net gerokai nutukusių individų kraujo rodikliai išlieka normalūs, tačiau nebūtinai reiškia objektyviai gerą sveikatos būklę (343). Vadinasi, kraujo rodiklių homeostazė daugeliu atvejų yra labai patikima ir stabili, todėl ryškus jos nukrypimas nuo normos adekvačiomis palikuonių mitybos sąlygomis reikštų dramatiškai didelę prenatalinio žalojančio veiksnio įtaką palikuonių fenotipui.

5.4. Pirmosios kartos palikuonių histomorfologiniai rodikliai

Mes nenustatėme biometrinių skirtingų organų svorio skirtumų tarp grupių. Kitų autorių atliktuose eksperimentuose palikuonių organų svoriai taip pat dažniausiai nesiskyrė (340, 344, 345) arba buvo mažesni (kepenys, inkstai), palyginti su kontrolinės grupės individų organų svoriu (266). Pažymėtina, kad kitų autorių studijos dažniausiai aprašo santykinai jaunų (3–9 mėnesių) gyvūnų kūno organų morfologiją, o mes tyrėme pagyvenusio amžiaus individus.

Savo eksperimente taip pat nustatėme histomorfologinių svarbių medžiagų apykaitos homeostazėje organų pažeidimų. Nustatėme riebalinių intarpų mitybos ribojimą patyrusių motinų palikuonių kepenų hepatocituose. Mūsų tyrimo rezultatus patvirtina ir kiti autoriai (344, 346), ypač didelio kaloringumo pašarais šertiems palikuonims (345, 347). Svarbu pažymėti kepenų ir kasos fermentų apykaitos stabilumą. Kepenų fermentų pokyčių nenustatėme ir, pavyzdžiui, eksperimentinių grupių individų alanintransaminazės koncentracija išliko normali. Nepaisant to, nustatėme kraujo plazmos albuminų trūkumą iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų vyriškosios lyties palikuonims, kas kartu su riebaline distrofija gražiai iliustruoja galimą struktūrinį ir funkcinį kepenų pažeidimą. Taip pat nustatėme riebalinių intarpų kasos egzokrininėje

dalyje, galinčių lemti pankreatocitų pažeidimus (348). Paminėtina, kad amilazės koncentracija kraujyje buvo normali. Riebaliniai lašeliai hepatocituose atlieka atsarginės medžiagos funkciją, tačiau, esant jų pertekliui, – galimi hepatoceliuliniai pažeidimai (349), o riebalinės pūslelės pankreatocituose taip pat gali lemti kasos degeneraciją, fibrozę ir polinkį į II tipo diabetą (348, 350). Daugelis autorių priskiria šiuos pokyčius epigenetinėms modifikacijoms, galinčioms lemti metabolinį fenotipą, linkusį į intensyvesnę gliukoneogenezę ir pakitusią lipidų apykaitą (146, 270). Svarbu pažymėti, kad kepenų riebalinės distrofijos požymiai yra būdingi ir postnatalinio mitybos ribojimo eksperimentiniams modeliams (351) ar net moterims, sergančioms anoreksija (352).

Analizuodami skydliaukės histomorfologinius vaizdus, pastebėjome ryškų histopatologinių pokyčių lytinį dimorfizmą. Eksperimentinių grupių vyriškosios lyties palikuonims buvo būdingos hiperplastinės masės tarp folikulų, kondensuotesnis koloidas, o iki vaikingumo ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų vyriškosios lyties palikuonims žemesnėmis, suplokštėjusiomis folikulinėmis ląstelėmis iškloti folikulai. Moteriškosios lyties palikuonių skydliaukės folikulai buvo aktyvesni, aukštesnėmis folikulinėmis ląstelėmis, su daugiau ir vakuolizuoto koloido folikuluose, taip pat skiriami didesnio hiperplastinių masių kiekio. Histologinių studijų, nagrinėjančių *in utero* mitybos ribojimo pasekmes palikuonių skydliaukei, literatūroje yra mažai. Vos kelios studijos aprašė per vaikingumą ir žindymą maisto ribotai gavusių motinų keliolikos dienų amžiaus palikuonių sumažėjusį koloido kiekį skydliaukės folikuluose (353, 354). Jiems antrina kiti autoriai, savo eksperimentais aptikę motinos mitybos ribojimo įtaką palikuonių skydliaukės morfogenezei (355, 356). Straipsniai, aprašantys *in utero* maisto ribotai gavusių palikuonių skydliaukės hormonų koncentracijas, – taip pat reti. Palikuonims nustatytos mažesnės trijodtironino (171, 209) ir tiroksino (210) koncentracijos kraujo plazmoje, nors mitybos ribojimas per žindymą sukėlė palikuonių hipertiroidizmą (357). Čia reikia paminėti ir tam tikrus graužikų ir žmogaus skydliaukės medžiagų apykaitos skirtumus. Graužikų skydliaukės

aktyvumas yra kur kas didesnis nei žmogaus ir fiziologiniams poreikiams patenkinti reikalingas 10 kartų intensyvesnis tiroksino gamybos greitis kilogramui kūno svorio (358). Be to, didžioji tiroksino dalis yra sujungta su albuminu (nėra tiroksiną sujungiančio globulino), kuriam būdingas mažas afiniškumas tiroksinui (359).

Mes nenustatėme ir padidėjusios santykinės retroperitoninio visceralinio baltojo riebalinio audinio masės. Atliktų tyrimų rezultatai prieštaringi: vieni tokį, su metabolinėmis ligomis siejamą, riebalų pasiskirstymą nustato (3, 12, 78), kiti – ne (266, 278, 360, 361). Vis dėlto yra sutinkama, kad dideliame riebalų kaupimui pasireikšti reikalingas palikuonių peršėrimas ir didelio kaloringumo mityba (1). Reikia taip pat turėti omenyje, kad mes tyrinėjome pagyvenusio amžiaus gyvūnus, o didėjant amžiui, didesnė riebalinio audinio dalis yra kaupiama periferijoje (362). Mūsų tyrimo duomenimis, nors visceralinio baltojo riebalinio audinio masė nebuvo padidėjusi, mes nustatėme vyriškosios lyties palikuonių iš maisto ribotai gavusių motinų grupių adipocitų hipertrofiją. Adipocitų padidėjimas būdingas antsvorio turintiems individams (236). Visceralinio riebalinio audinio ląstelių hipertrofija dažnai siejama su medžiagų apykaitos ligomis ir šiame kontekste visceralinis riebalinis audinys yra svarbesnis nei poodinis (363, 364). Yra manoma, kad adipocitų hipertrofija yra sutrikusios pusiausvyros tarp riebalų kaupimo ir skaidymo pasekmė, matyt, dėl padidėjusios riebalų rūgščių pernašos į riebalinį audinį iš kitų audinių (360).

5.5. Antrosios kartos palikuonių išgyvenamumo rodikliai

Nagrinėdami išgyvenamumo duomenis, nustatėme, kad eksperimentinių grupių vyriškosios lyties antrosios kartos palikuonių gyvenimo trukmė yra trumpesnė. Kitų studijų duomenys – labai reti. Sumažinto baltymų kiekio prenatalinė mityba lemia trumpesnę nei kontrolinių individų gyvenimo trukmę (19, 253, 254, 365), o normali mityba *in utero* ir postnatalinis baltymų trūkumas gyvenimo trukmę gali ilginti (19, 253). Autoriai aiškina mitybos sutrikdymą

patyrusių motinų palikuonių trumpesnę gyvenimo trukmę oksidaciniu stresu, telomerų trumpėjimu (253, 254).

Žvelgiant iš biologinės perspektyvos, vaisiaus augimo ir raidos dėsningumą logika labai matematiška: reikia pasirinkti – reprodukcija arba ilgaamžystė. Tik dalis bendro metabolinio biudžeto gali būti skirta augimui. Jei žalojantis veiksnys nelėtinis – prasideda atsigriebimo augimas ir organizmas yra gražinamas į jam būdingą augimo taką ir trajektoriją (213) ar netgi apdraudžiamas didesnio energijos kaupimo tendencijomis. Vis dėlto energija yra ribotas išteklius, todėl kompensacinių mechanizmų pasitelkimas ir augimo akceleracija kainuoja – palikuonims būdinga padidėjusi lėtinių ligų rizika ir ankstyvesnis senėjimas (1). Organizmo argumentas tokį planavimą įgyvendinant – subalansuotumas. Nedarant nieko ir po gimimo susidūrus su neigiama energine pusiausvyra – būtų paaukotos santykiniai „nebūtinosios“ funkcijos – augimas ir reprodukcija, o suplanavus metabolinį kompromisą iš anksto, struktūriniai ir funkciniai trūkumai paskirstomi subalansuotai visoms organų sistemoms (329).

5.6. Apibendrinimas

Ši studija – vienas iš nedaugelio eksperimentinių tyrimų, analizavusių motinos mitybos įtaką augančio organizmo fizinei būklei ne tik vaikingumo laikotarpiu, bet ir iki jo. Be to, ieškota ūmių ir atokių fizinės būklės pokyčių dviejose palikuonių kartose. Daugelis mitybos ribojimą tiriančių studijų aprašo skirtingas pasekmes vyriškosios ir moteriškosios lyties palikuonims. Yra diskutuojama, ar geresni moteriškosios lyties palikuonių fizinės raidos rodikliai nustatomi dėl geresnės pačių palikuonių patelių adaptacijos prie šio žalingo veiksnio, ar dėl skirtingų motinos organizmo investicijų į skirtingos lyties palikuonis. Aiškaus atsakymo į šį klausimą nėra ir, ko gero, programuojant augimą yra svarbūs abu komponentai.

Neadekvati mityba per nėštumą ar iki nėštumo gali sukelti tiek greitai pasireiškiančių, tiek vykstant ontogenezei išryškėjančių pasekmių. Vadinasi, augimo programavimo vaidmuo, reguliuojant augimą ir senėjimą, kur kas

sudėtingesnis procesas nei manyta iki šiol ir jo pasekmės dažnai gali būti nenumatomos. Ribojant motinos mitybą iki vaikingumo ar jo metu, pirmosios ir antrosios palikuonių kartų organizmai užprogramuojami veikti tausojančiu, maisto medžiagas kaupiančiu režimu. Individo organizmas paruošia platų galimų adaptacijų asortimentą jau histomorfologiniu lygiu. Šios adaptacijos gali pasireikšti biometriniais, kraujo sudėties ir kitais medžiagų apykaitos pokyčiais. *In utero* inicijuotos adaptacijos paruošia palikuonio organizmą nepakankamos metabolinės gerovės sąlygoms ir gali būti subtilios arba intensyvesnės. Esminis *in utero* „augimo programavimo“ tikslas – paruošti organizmą mitybos ribojimo situacijos pasikartojimui. Deja, šios adaptacijos gali būti pražūtingos organizmo spėjimui apie postnatalinę aplinką nepasitvirtinus ir pakliuvus į itin metaboliškai turtingą aplinką. Todėl didžiausią žalą šios reakcijos padariniai gali padaryti perteklinės energinės gerovės sąlygomis. Apibendrinus galima teigti, kad mitybos gerovė iki vaikingumo ir *in utero* turi didelę įtaką palikuonio metabolinio fenotipo raidai. Motinos mitybos ribojimas per vaikingumą ar iki jo gali keisti palikuonių postnatalinį augimą, kūno sudėtį ir histomorfologinę struktūrą bei trumpinti gyvenimo trukmę – tai priklauso nuo lyties ir ekspozicijos laikotarpio.

6. IŠVADOS

1. **Žvalgomasis tyrimas** atskleidė palikuonių augimo ir gyvenimo trukmės skirtumus. Jie priklauso nuo lyties, amžiaus ir motinos mitybos ribojimo laikotarpio:
 - a) Iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų antrosios kartos vyriškosios lyties palikuonys svėrė daugiau, palyginti su kontroline grupe, reprodukcinio ir pagyvenusio amžiaus laikotarpiais. Pirmosios palikuonių kartos kūno svoris buvo artimas kontrolinės grupės svoriui.
 - b) Iki vaikingumo ir jo metu maisto ribotai gavusių motinų pirmosios kartos vyriškosios lyties palikuonys svėrė daugiau, palyginti su kontroline grupe, jauno reprodukcinio amžiaus laikotarpiu, o antrosios kartos palikuonys – lytinės brandos laikotarpiu.
 - c) Moteriškosios lyties palikuonių augimas buvo harmoningas ir tarp grupių nesiskyrė.
 - d) Iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų antrosios kartos vyriškosios lyties palikuonių gyvenimo trukmė buvo trumpesnė. Panašios tendencijos būdingos ir kitiems maisto ribotai gavusių motinų palikuonims.
2. **Pagrindinis tyrimas** atskleidė biometrinius pirmosios kartos palikuonių augimo skirtumus. Jie priklauso nuo lyties, amžiaus ir motinos mitybos ribojimo laikotarpio:
 - a) Motinos mitybos ribojimas iki vaikingumo ir jo metu lėmė mažesnę palikuonių gimimo svorį ir tolesnę atsigriebimo augimą, o motinos mitybos ribojimas iki vaikingumo lėmė mažesnę palikuonių skaičių.
 - b) Iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų vyriškosios lyties palikuonys svėrė daugiau, palyginti su kontroline grupe, lytinės brandos ir reprodukcinio amžiaus laikotarpiais.
 - c) Iki vaikingumo ir jo metu maisto ribotai gavusių motinų vyriškosios lyties palikuonys svėrė daugiau, palyginti su kontroline grupe, lytinės brandos ir jauno reprodukcinio amžiaus laikotarpiais, taip pat jiems

buvo būdingos didesnių antsvorio ir centrinio riebalų kaupimo rodiklių tendencijos.

- d) Moteriškosios lyties palikuonys augo panašiai, palyginti su kontrolinės grupės palikuoniais, tačiau buvo nustatyta motinos mitybos ribojimą patyrusių palikuonių augimo strategijos pokyčių. Iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų palikuonės priaugo daugiau svorio nei kitų grupių palikuonės jauname reprodukciname amžiuje (potencialaus apvaisinimo laikotarpiu) ir išlaikė tendencingai didesnę svorį vykstant ontogenezei. Ribojant motinos mitybą iki vaikingumo ir jo metu, išlaikomos mažesnio palikuonių kūno dydžio tendencijos.
3. Nustatyta, kad pirmosios kartos palikuonių kraujo morfologiniai ir biocheminiai rodikliai buvo fiziologinės normos ribose ir artimi kontrolinės grupės rodikliams. Vis dėlto nustatėme mažesnę albuminų koncentraciją ir mažesnės šlapalo koncentracijos tendencijas iki vaikingumo maisto ribotai gavusių motinų brandaus reprodukcinio amžiaus vyriškosios lyties palikuonims. Panašios albuminų koncentracijos tendencijos buvo būdingos ir per vaikingumą maisto ribotai gavusių motinų palikuonims. Šių rodiklių pokyčiai kartu su riebaline hepatocitų distrofija gali rodyti baltymų apykaitos ir kepenų funkcijos nuokrypius.
 4. Nustatyti pirmosios kartos palikuonių histomorfologiniai pokyčiai maisto ribojimą patyrusių motinų palikuonių grupėse:
 - a) Vyriškosios lyties palikuonims nustatytos riebalinių intarpų kaupimo kepenų ir kasos ląstelėse tendencijos. Moteriškosios lyties palikuonių kasos ir kepenų histomorfologiniai rodikliai buvo artimi kontrolinės grupės rodikliams.
 - b) Vyriškosios lyties palikuonims nustatyti hipofunkcijai būdingi morfologiniai skydliaukės folikulų pokyčiai, o moteriškosios lyties palikuonėms – morfologiniai folikulų pokyčiai su degeneracijos požymiais.

c) Vyriškosios lyties palikuonims nustatyta visceralinio baltojo riebalinio audinio adipocitų hipertrofija. Moteriškosios lyties palikuonių adipocitų morfometriniai rodikliai buvo artimi kontrolinės grupės rodikliams. Pastarieji histomorfologinės struktūros skirtumai gali rodyti didesnę moteriškosios lyties palikuonių stabilumą mitybos sutrikdymo atveju.

7. DOKTORANTŪROS LAIKOTARPIU PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Publikacijos disertacijos tema:

1. **Araminaitė V**, Žalgevičienė V, Šimkūnaitė-Rizgeliene R, Stukas R, Kaminskas A, Tutkuvienė J. Maternal caloric restriction prior to pregnancy increases the body weight of the second-generation male offspring and shortens their longevity in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2014; 234 (1): 41–50 (*ISI Web of Science*, IF = 1,351).
2. **Araminaitė V**, Žalgevičienė V, Šimkūnaitė-Rizgeliene R, Bukelskienė V, Tutkuvienė J. Nutritional peculiarities during the prenatal period and physical status of the offspring: a pilot experimental study. *Acta Medica Lituanica* 2013; 20 (1): 13–18 (*Index Copernicus*).

Kitos publikacijos:

Stankevič J, Audickaitė A, **Araminaitė V**, Šimčikas V, Žalgevičienė V, Tutkuvienė J. Šungitu apdoroto vandens įtaka žiurkių embrionų raidai. *Laboratorinė medicina* 2013; 15 (3): 131–136 (*Index Copernicus*).

Konferencijų pranešimų tezės disertacijos tema:

1. **Araminaitė V**, Tutkuvienė J. Mitybos ypatumų prenataliniu laikotarpiu sąsajos su palikuonių fizine būkle: žvalgomas eksperimentinis tyrimas. Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos: jaunųjų mokslininkų konferencijos pranešimų santrauka. Lietuvos mokslų akademija, 2012 m. gruodžio 5 d. Vilnius, Lietuva. Tezių knygelė: p. 13–14 (žodinis pranešimas).
2. **Araminaitė V**, Tutkuvienė J. Tracing maternal undernutrition: physical status and longevity of the second generation offspring. *Morphological sciences in the experimental and clinical medicine: Baltic Morphology*

- VII scientific conference, November 7–9, 2013, Riga, Latvia. Abstract book: p. 15 (žodinis pranešimas).
3. **Araminaitė V**, Žalgevičienė V, Tutkuvienė J. Maternal undernutrition and its consequences for the early development of the offspring. *Evoliucinė medicina: sveikatos sampratos ir ligų suvokimo perspektyvos („Evolutionary medicine: perspectives in understanding health and disease“)*. Vilniaus universitetas, 2014 m. gegužės 27–30 d., Vilnius, Lietuva. Tezių knygelė: p. 45 (žodinis pranešimas).
 4. **Bartuškienė V**, Čepulienė R, Šimkūnaitė-Rizgeliene R, Žalgevičienė V, Tutkuvienė J. Thrifty boys: growth programming following maternal undernutrition. The 8th Baltic morphology scientific conference: interdisciplinary nature of contemporary morphology. November 12–14th, 2015, Vilnius, Lithuania. Abstract book. p. 39 (geriausias doktoranto žodinis pranešimas).
 5. **Bartuškienė V**, Čepulienė R, Šimkūnaitė-Rizgeliene R, Žalgevičienė V, Tutkuvienė J. From cells to organism: offspring growth peculiarities following in utero undernutrition. 3-ioji tarptautinė konferencija „Evoliucinė medicina: šiuolaikinių sveikatos problemų evoliuciniai mechanizmai ir dėsniumai (The 3rd international conference “Evolutionary medicine: pre-existing mechanisms and patterns of current health issues“). June 14–19th, 2016, Vilnius, Lithuania. Abstract book. p. 50 (geriausias doktoranto žodinis pranešimas).
 6. **Bartuškienė V**, Čepulienė R, Šimkūnaitė-Rizgeliene R, Žalgevičienė V, Tutkuvienė J. The effect of maternal undernutrition on the offspring growth trajectory and adipocyte profile. 20th Congress of the European Anthropological Association “European Anthropology in a Changing World: from Culture to Global Biology”. August 24–28th, 2016, Zagreb, Croatia. Abstract book. p. 41 (geriausias studento žodinis pranešimas).

Kiti pranešimai konferencijose:

1. **Araminaitė V**, Šimčikas V, Žalgevičienė V, Tutkuvienė J. Skirtingos mineralizacijos vandens įtaka žiurkių palikuonių fizinei būklei. Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos: 2013 m. gruodžio 11 d., Vilnius, Lietuva. Jaunųjų mokslininkų konferencijos pranešimų santraukos. p. 13 (žodinis pranešimas).
2. **Araminaitė V**, Stankevič J, Audickaitė A, Šimčikas V, Žalgevičienė V, Tutkuvienė J. The influence of Shungite supplemented water on physical status of the rat embryo. Morphological sciences in the experimental and clinical medicine: Baltic Morphology VII scientific conference, November 7–9, 2013, Riga, Latvia. Abstract book. p. 67 (žodinis pranešimas).

Apdovanojimai už disertacijos tyrimo rezultatų sklaidą:

1. Mokslo komunikacijos konkurso „Šlovės laboratorija“ (*Famelab*) nugalėtoja Lietuvoje ir Lietuvos atstovė pasaulinio „Famelab“ konkurso Jungtinėje Karalystėje pusfinalyje ir finale (2013 m.).
2. Lietuvos mokslo tarybos konkurse laimėta papildoma doktoranto stipendija už akademinis pasiekimus (2015 m.).
3. Europos antropologijos asociacijos 20-ajame kongrese įteiktas piniginis apdovanojimas už geriausią studento žodinį pranešimą (2016 m.).

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging. *Am J Phys Anthropol.* 2002; 119 (S35): 159–84.
2. Frederick I, Williams M, Sales A, Martin D, Killien M. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Matern Child Health J.* 2008; 12 (5): 557–67.
3. Pinheiro AR, Salvucci ID, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Protein restriction during gestation and/or lactation causes adverse transgenerational effects on biometry and glucose metabolism in F1 and F2 progenies of rats. *Clin Sci (Lond).* 2008; 114 (5): 381–92.
4. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2013; 8 (4): e61627.
5. van Weissenbruch MM, Engelbregt MJ, Veening MA, Delemarre-van de Waal HA. Fetal nutrition and timing of puberty. *Endocr Dev.* 2005; 8: 15–33.
6. Guzman C, Cabrera R, Cardenas M, Larrea F, Nathanielsz PW, Zambrano E. Protein restriction during fetal and neonatal development in the rat alters reproductive function and accelerates reproductive ageing in female progeny. *J Physiol.* 2006; 572 (Pt 1): 97–108.
7. Khorram O, Keen-Rinehart E, Chuang TD, Ross MG, Desai M. Maternal undernutrition induces premature reproductive senescence in adult female rat offspring. *Fertil Steril.* 2015; 103 (1): 291–8.
8. McArdle HJ, Andersen HS, Jones H, Gambling L. Fetal programming: causes and consequences as revealed by studies of dietary manipulation in rats – a review. *Placenta.* 2006; 27 Suppl A: S56–60.

9. Sellayah D, Sek K, Anthony FW, Watkins AJ, Osmond C, Fleming TP, et al. Appetite regulatory mechanisms and food intake in mice are sensitive to mismatch in diets between pregnancy and postnatal periods. *Brain Res.* 2008; 27: 146–52.
10. Coupe B, Amarger V, Grit I, Benani A, Parnet P. Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology.* 2010; 151 (2): 702–13.
11. Myles S, Lea R, Ohashi J, Chambers G, Weiss J, Hardouin E, et al. Testing the thrifty gene hypothesis: the Gly482Ser variant in *PPARGC1A* is associated with BMI in Tongans. *BMC Med Genet.* 2011; 12 (1): 10.
12. Peixoto-Silva N, Frantz ED, Mandarim-de-Lacerda CA, Pinheiro-Mulder A. Maternal protein restriction in mice causes adverse metabolic and hypothalamic effects in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr.* 2011; 106 (9): 1364–73.
13. Reusens B, Theys N, Dumortier O, Goosse K, Remacle C. Maternal malnutrition programs the endocrine pancreas in progeny. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 (6 Suppl): 11.
14. Reusens B, Theys N, Remacle C. Alteration of mitochondrial function in adult rat offspring of malnourished dams. *World J Diabetes.* 2011; 2 (9): 149–57.
15. de Oliveira JC, Grassioli S, Gravena C, de Mathias PC. Early postnatal low-protein nutrition, metabolic programming and the autonomic nervous system in adult life. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9 (1): 80.
16. Garcia AP, Priego T, Palou M, Sanchez J, Palou A, Pico C. Early alterations in plasma ghrelin levels in offspring of calorie-restricted rats during gestation may be linked to lower sympathetic drive to the stomach. *Peptides.* 2013; 39: 59–63.
17. Hoffman DJ, Sawaya AL, Verreschi I, Tucker KL, Roberts SB. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of

- metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (3): 702–7.
18. Kinra S, Nelder RP, Lewendon GJ. Deprivation and childhood obesity: a cross sectional study of 20,973 children in Plymouth, United Kingdom. *J Epidemiol Community Health.* 2000; 54 (6): 456–60.
 19. Ozanne SE, Hales CN. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature.* 2004; 427 (6973): 411–2.
 20. Yajnik CS. Obesity epidemic in India: intrauterine origins? *Proc Nutr Soc.* 2004; 63 (3): 387–96.
 21. Varela-Silva MI, Frisanchi AR, Bogin B, Chatkoff D, Smith PK, Dickinson F, et al. Behavioral, environmental, metabolic and intergenerational components of early life undernutrition leading to later obesity in developing nations and in minority groups in the U.S.A. *Coll Antropol.* 2007; 31 (1): 39–46.
 22. Beach RS, Gershwin ME, Hurley LS. Gestational zinc deprivation in mice: persistence of immunodeficiency for three generations. *Science.* 1982; 218 (4571): 469–71.
 23. Reynolds CM, Li M, Gray C, Vickers MH. Pre-weaning growth hormone treatment ameliorates bone marrow macrophage inflammation in adult male rat offspring following maternal undernutrition. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e68262.
 24. Fulford AJ, Moore SE, Arifeen SE, Persson LA, Neufeld LM, Wagatsuma Y, et al. Disproportionate early fetal growth predicts postnatal thymic size in humans. *J Dev Orig Health Dis.* 2013; 4 (3): 223–31.
 25. Benyshek DC, Johnston CS, Martin JF. Glucose metabolism is altered in the adequately-nourished grand-offspring (F3 generation) of rats malnourished during gestation and perinatal life. *Diabetologia.* 2006; 49 (5): 1117–9.

26. Kyle UG, Pichard C. The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9 (4): 388–94.
27. Koupil I, Shestov DB, Sparen P, Plavinskaja S, Parfenova N, Vagero D. Blood pressure, hypertension and mortality from circulatory disease in men and women who survived the siege of Leningrad. *Eur J Epidemiol*. 2007; 22 (4): 223–34.
28. Torrens C, Hanson MA, Gluckman PD, Vickers MH. Maternal undernutrition leads to endothelial dysfunction in adult male rat offspring independent of postnatal diet. *Br J Nutr*. 2009; 101 (1): 27–33.
29. Harrison M, Langley-Evans SC. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy. *Br J Nutr*. 2009; 101 (7): 1020–30.
30. Hult M, Tornhammar P, Ueda P, Chima C, Bonamy AK, Ozumba B, et al. Hypertension, diabetes and overweight: looming legacies of the Biafran famine. *PLoS One*. 2010; 5 (10): 0013582.
31. Norman AM, Miles-Chan JL, Thompson NM, Breier BH, Huber K. Postnatal development of metabolic flexibility and enhanced oxidative capacity after prenatal undernutrition. *Reprod Sci*. 2012; 19 (6): 607–14.
32. Ponzio BF, Carvalho MH, Fortes ZB, do Carmo Franco M. Implications of maternal nutrient restriction in transgenerational programming of hypertension and endothelial dysfunction across F1–F3 offspring. *Life Sci*. 2012; 90 (15–16): 571–7.
33. Blaise SA, Nedelec E, Schroeder H, Alberto JM, Bossenmeyer-Pourie C, Gueant JL, et al. Gestational vitamin B deficiency leads to homocysteine-associated brain apoptosis and alters neurobehavioral development in rats. *Am J Pathol*. 2007; 170 (2): 667–79.
34. Gilbert ME, MacPhail R, Baldwin J, Moser VC, Chernoff N. Moderate developmental undernutrition: impact on growth and cognitive function in youth and old age. *Neurotoxicol Teratol*. 2010; 32 (3): 362–72.

35. Zhang Y, Li N, Yang Z. Perinatal food restriction impaired spatial learning and memory behavior and decreased the density of nitric oxide synthase neurons in the hippocampus of adult male rat offspring. *Toxicol Lett.* 2010; 193 (2): 167–72.
36. Orozco-Solis R, Matos RJ, Lopes de Souza S, Grit I, Kaeffer B, Manhaes de Castro R, et al. Perinatal nutrient restriction induces long-lasting alterations in the circadian expression pattern of genes regulating food intake and energy metabolism. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35 (7): 990–1000.
37. FAO, IFAD, WFP. *The State of Food Insecurity in the World 2015. Meeting the 2015 international hunger targets: taking stock of uneven progress.* Rome: FAO; 2015.
38. de Onis M, Blossner M, Borghi E. Prevalence and trends of stunting among pre-school children, 1990-2020. *Public Health Nutr.* 2012; 15 (1): 142–8.
39. Ding XX, Xu SJ, Hao JH, Huang K, Su PY, Tao FB. Maternal pre-pregnancy BMI and adverse pregnancy outcomes among Chinese women: Results from the C-ABCS. *J Obstet Gynaecol.* 2016; 36 (3): 328–32.
40. Kahr MK, Antony KM, DelBeccaro M, Hu M, Aagaard KM, Suter MA. Increasing maternal obesity is associated with alterations in both maternal and neonatal thyroid hormone levels. *Clin Endocrinol.* 2015; 12 (10): 12974.
41. Barau G, Robillard PY, Hulsey TC, Dedecker F, Laffite A, Gerardin P, et al. Linear association between maternal pre-pregnancy body mass index and risk of caesarean section in term deliveries. *BJOG.* 2006; 113 (10): 1173–7.
42. Liu X, Du J, Wang G, Chen Z, Wang W, Xi Q. Effect of pre-pregnancy body mass index on adverse pregnancy outcome in north of China. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 283 (1): 65–70.

43. Khashan AS, Kenny LC. The effects of maternal body mass index on pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol.* 2009; 24 (11): 697–705.
44. Kalk P, Guthmann F, Krause K, Relle K, Godes M, Gossing G, et al. Impact of maternal body mass index on neonatal outcome. *Eur J Med Res.* 2009; 14 (5): 216–22.
45. Kramer MS, Coates AL, Michoud M-C, Dagenais S, Hamilton EF, Papageorgiou A. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1995; 86 (5): 744–8.
46. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G, Ferrari A, Morales V, Di Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77 (1): 32–6.
47. Jeric M, Roje D, Medic N, Strinic T, Mestrovic Z, Vulic M. Maternal pre-pregnancy underweight and fetal growth in relation to institute of medicine recommendations for gestational weight gain. *Early Hum Dev.* 2013; 89 (5): 277–81.
48. Fujiwara K, Aoki S, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Associations of maternal pre-pregnancy underweight with small-for-gestational-age and spontaneous preterm birth, and optimal gestational weight gain in Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40 (4): 988–94.
49. Benyshek DC. The developmental origins of obesity and related health disorders – prenatal and perinatal factors. *Coll Antropol.* 2007; 31 (1): 11–7.
50. Wells JC. Maternal capital and the metabolic ghetto: An evolutionary perspective on the transgenerational basis of health inequalities. *Am J Hum Biol.* 2010; 22 (1): 1–17.
51. Araminaite V, Zalgeviciene V, Simkunaite-Rizgeliene R, Stukas R, Kaminskas A, Tutkuvienė J. Maternal caloric restriction prior to pregnancy increases the body weight of the second-generation male

- offspring and shortens their longevity in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2014; 234 (1): 41–50.
52. Osborne TB, Mendel LB, Ferry WtcoEL, Wakeman AJ. The suppression of growth and the capacity to grow. *J Biol Chem.* 1914; 18 (1): 95–106.
53. Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health.* 1992; 46 (1): 8–11.
54. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol.* 2005; 20 (10): 527–33.
55. Gluckman PD, Low FM, Buklijas T, Hanson MA, Beedle AS. How evolutionary principles improve the understanding of human health and disease. *Evol Appl.* 2011; 4 (2): 249–63.
56. Lachmann M, Jablonka E. The inheritance of phenotypes: an adaptation to fluctuating environments. *J Theor Biol.* 1996; 181 (1): 1–9.
57. Stein AD, Zybert PA, van de Bor M, Lumey LH. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. *Int J Epidemiol.* 2004; 33 (4): 831–6.
58. Wu G, Imhoff-Kunsch B, Girard AW. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26: 4–26.
59. Barnes SK, Ozanne SE. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 106 (1): 323–36.
60. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26 (5): 667–76.
61. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet.* 1996; 348 (9037): 1269–73.

62. Jakimavičienė E, Bartkutė K, Morkūnienė R, Drąsutienė G, Tutkuvienė J. Individuo sveikatos programavimas perinataliniu laikotarpiu. *Laboratorinė medicina*. 2012; 13 (4): 212–24
63. Smith CJ, Ryckman KK, Barnabei VM, Howard BV, Isasi CR, Sarto GE, et al. The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 18 (15): 30006–5.
64. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation*. 2005; 112 (10): 1414–8.
65. Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod*. 1997; 2 (2): 105–12.
66. Valūnienė M, Danylaitė A, Kryžiūtė D, Ramanauskaitė G, Lašienė D, Lašas L, et al. Ponatalinis mažų ir atitinkančių gestacijos amžių vaikų augimas per pirmuosius šešerius gyvenimo metus. *Medicina (Kaunas)*. 2009; 45 (1): 51–60.
67. Pilvinienė R, Tutkuvienė J, Baksienė D. Height, weight and body mass index of preterm very low birth weight infants at the preschool age. *Medicina (Kaunas)*. 2003; 39 (11): 1110–20.
68. Nielsen JH, Haase TN, Jaksch C, Nalla A, Søstrup B, Nalla AA, et al. Impact of fetal and neonatal environment on beta cell function and development of diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014; 93 (11): 1109–22.
69. Taylor PD, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol*. 2007; 92 (2): 287–98.
70. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006; 46 (1): 4–14.

71. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes*. 2012; 3 (6): 110–7.
72. United Nations, General Assembly, The prevention and control of non-communicable diseases, report by the Secretary-General, A/66/83. 2011.
73. Ferretti F. Unhealthy behaviours: an international comparison. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0141834.
74. Kelly BB, Narula J, Fuster V. Recognizing global burden of cardiovascular disease and related chronic diseases. *Mt Sinai J Med*. 2012; 79 (6): 632–40.
75. Meeto D. Chronic diseases: the silent global epidemic. *Br J Nurs*. 2008; 17 (21): 1320–5.
76. Law CM, Barker DJ, Osmond C, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and abdominal fatness in adult life. *J Epidemiol Community Health*. 1992; 46 (3): 184–6.
77. Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and child growth and fatness and fat distribution in Guatemalan adults. *Am J Epidemiol*. 1999; 149 (2): 177–85.
78. Suzuki M, Shibamura M, Kimura S. Effect of severe maternal dietary restriction on growth and intra-abdominal adipose tissue weights in offspring rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2010; 56 (5): 293–8.
79. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (4): 1401–6.
80. Yuan Q, Chen L, Liu C, Xu K, Mao X. Postnatal pancreatic islet beta cell function and insulin sensitivity at different stages of lifetime in rats born with intrauterine growth retardation. *PLoS One*. 2011; 6 (10): e25167.

81. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27 (5): 1047–53.
82. Smith PK, Bogin B, Varela-Silva MI, Loucky J. Economic and anthropological assessments of the health of children in Maya immigrant families in the US. *Econ Hum Biol* 2003; 1 (2): 145–60.
83. Popkin BM, Udry JR. Adolescent obesity increases significantly in second and third generation U.S. immigrants: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *J Nutr*. 1998; 128 (4): 701–6.
84. Gordon-Larsen P, Harris KM, Ward DS, Popkin BM. Acculturation and overweight-related behaviors among Hispanic immigrants to the US: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Soc Sci Med*. 2003; 57 (11): 2023–34.
85. Salinas JJ, Abdelbary B, Rentfro A, Fisher-Hoch S, McCormick J. Cardiovascular disease risk among the Mexican American population in the Texas-Mexico border region, by age and length of residence in United States. *Prev Chronic Dis*. 2014; 11: E58.
86. Kaplan MS, Huguet N, Newsom JT, McFarland BH. The association between length of residence and obesity among Hispanic immigrants. *Am J Prev Med*. 2004; 27 (4): 323–6.
87. Barcenas CH, Wilkinson AV, Strom SS, Cao Y, Saunders KC, Mahabir S, et al. Birthplace, years of residence in the United States, and obesity among Mexican-American adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15 (4): 1043–52.
88. Tovar A, Choumenkovitch SF, Hennessy E, Boulos R, Must A, Hughes SO, et al. Low demanding parental feeding style is associated with low consumption of whole grains among children of recent immigrants. *Appetite*. 2015; 95: 211–8.
89. Esteban-Gonzalo L, Veiga OL, Regidor E, Martinez D, Marcos A, Calle ME. Immigrant status, acculturation and risk of overweight and obesity

- in adolescents living in Madrid (Spain): the AFINOS study. *J Immigr Minor Health*. 2015; 17 (2): 367–74.
90. Ellman N, Keswell D, Collins M, Tootla M, Goedecke JH. Ethnic differences in the association between lipid metabolism genes and lipid levels in black and white South African women. *Atherosclerosis*. 2015; 240 (2): 311–7.
91. Kuller LH. Ethnic differences in atherosclerosis, cardiovascular disease and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2004; 15 (2): 109–13.
92. Miller MA, Cappuccio FP. Ethnicity and inflammatory pathways - implications for vascular disease, vascular risk and therapeutic intervention. *Curr Med Chem*. 2007; 14 (13): 1409–25.
93. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (11 Suppl 1): 2008–1595.
94. Gupta N, Shah P, Nayyar S, Misra A. Childhood obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *Indian J Pediatr*. 2013; 80 (1): 012–0923.
95. Misra A, Shrivastava U. Obesity and dyslipidemia in South Asians. *Nutrients*. 2013; 5 (7): 2708–33.
96. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*. 1962; 14 (4): 353–62.
97. Hancock AM, Witonsky DB, Gordon AS, Eshel G, Pritchard JK, Coop G, et al. Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders. *PLoS Genet*. 2008; 4 (2): 0040032.
98. Wells JC. Ethnic variability in adiposity and cardiovascular risk: the variable disease selection hypothesis. *Int J Epidemiol*. 2009; 38 (1): 63–71.
99. Watve MG, Yajnik CS. Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis. *BMC Evol Biol*. 2007; 7: 61.
100. Wells JC. The thrifty phenotype as an adaptive maternal effect. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2007; 82 (1): 143–72.

101. Wells JC. The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism? *Am J Hum Biol.* 2011; 23 (1): 65–75.
102. World Health organization. Facts about overweight and obesity. Fact sheet N°311 [interaktyvus]. Prieiga per internetą: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>> [žiūrėta 2015-12-04].
103. Overweight and obesity – BMI statistics. Last modified 25th November, 2015 [interaktyvus]. Prieiga per internetą: <http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics> [žiūrėta 2015-12-04].
104. Grabauskas V, Klumbienė J, Petkevičienė J, Šakytė E, Kriaučionienė V, Veryga A. Suaugusių Lietuvos žmonių gyvensenos tyrimas, 2012. Prieiga per internetą: <http://www.who.int/fctc/reporting/party_reports/lithuania_annex1_national_prevalence_study_2012.pdf> [žiūrėta 2015-12-04].
105. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2007; 357 (23): 2371–9.
106. Wilmot EG, Edwardson CL, Biddle SJ, Gorely T, Henson J, Khunti K, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose metabolism in younger 'at risk' UK adults: insights from the STAND programme of research. *Diabet Med.* 2013; 30 (6): 671–5.
107. Grinstein G, Muzumdar R, Aponte L, Vuguin P, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Presentation and 5-year follow-up of type 2 diabetes mellitus in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents. *Horm Res.* 2003; 60 (3): 121–6.
108. Gu D, Reynolds K, Duan X, Xin X, Chen J, Wu X, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the Chinese adult population: International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterASIA). *Diabetologia.* 2003; 46 (9): 1190–8.

109. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Petersen S, Rayner M. Cost of cardiovascular diseases in the United Kingdom. *Heart*. 2006; 92 (10): 1384–9.
110. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006; 27 (13): 1610–9.
111. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–81.
112. Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, Due P, Holstein BE, Hediger ML. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158 (1): 27–33.
113. Zaborskis A, Petronyte G, Sumskas L, Kuzman M, Iannotti RJ. Body image and weight control among adolescents in Lithuania, Croatia, and the United States in the context of global obesity. *Croat Med J*. 2008; 49 (2): 233–42.
114. Tutkuvienė J. Body mass index, prevalence of overweight and obesity in Lithuanian children and adolescents, 1985–2002. *Coll Antropol*. 2007; 31 (1): 109–21.
115. Suchomlinov A, Cerskus G, Kolosov A, Rakita I, Assmann C, Jakimaviciene E, et al. Increasing prevalence of overweight and obesity among children in Vilnius, Lithuania: comparison of two longitudinal data sets of children born in 1990 and 1996. *Anthropol Anz*. 2016; 73 (3): 177–85.
116. Jakimaviciene EM, Tutkuvienė J. Trends in body mass index, prevalence of overweight and obesity in preschool Lithuanian children, 1986–2006. *Coll Antropol*. 2007; 31 (1): 79–88.

117. Smetanina N, Albaviciute E, Babinska V, Karinauskiene L, Albertsson-Wikland K, Petrauskiene A, et al. Prevalence of overweight/obesity in relation to dietary habits and lifestyle among 7–17 years old children and adolescents in Lithuania. *BMC Public Health*. 2015; 15 (1): 1001.
118. Mallick N, Ray S, Mukhopadhyay S. Eating behaviours and body weight concerns among adolescent girls. *Adv Public Health*. 2014; 2014: 8.
119. Jankauskienė R. Lietuvos gyventojų fizinio aktyvumo skatinimo strategija: kūno kultūra ar kūno kultas? *Medicina (Kaunas)*. 2008; 44 (5): 346–55.
120. Sakalauskaitė E, Tutkuvienė J. Kūno įvaizdis: veiksniai ir sąsajos su fizine būkle. *Laboratorinė medicina*. 2009; 11 (4(44)): 215–22.
121. Dube MC, Morisset AS, Tchernof A, Weisnagel SJ. Impact of a mother's weight history on her offspring. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34 (1): 34–8.
122. Stamnes Koepp UM, Frost Andersen L, Dahl-Joergensen K, Stigum H, Nass O, Nystad W. Maternal pre-pregnant body mass index, maternal weight change and offspring birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91 (2): 243–9.
123. Joss-Moore LA, Metcalfe DB, Albertine KH, McKnight RA, Lane RH. Epigenetics and fetal adaptation to perinatal events: diversity through fidelity. *J Anim Sci*. 2010; 88 (13 Suppl): 2009–352.
124. Jousse C, Parry L, Lambert-Langlais S, Maurin AC, Averous J, Bruhat A, et al. Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. *FASEB J*. 2011; 25 (9): 3271–8.
125. Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011; 106 (1): 272–80.

126. Pollard TM. Western diseases: an evolutionary perspective. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008.
127. Torrens C, Poston L, Hanson MA. Transmission of raised blood pressure and endothelial dysfunction to the F2 generation induced by maternal protein restriction in the F0, in the absence of dietary challenge in the F1 generation. *Br J Nutr.* 2008; 100 (4): 760–6.
128. Zambrano E, Martinez-Samayoa PM, Bautista CJ, Deas M, Guillen L, Rodriguez-Gonzalez GL, et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol.* 2005; 566 (Pt 1): 225–36.
129. Martin JF, Johnston CS, Han CT, Benyshek DC. Nutritional origins of insulin resistance: a rat model for diabetes-prone human populations. *J Nutr.* 2000; 130 (4): 741–4.
130. Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, Pleasants AB, Phillips ES, Beedle AS, et al. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104 (31): 12796–800.
131. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr.* 2005; 135 (6): 1382–6.
132. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol.* 2003; 23 (15): 5293–300.
133. Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, Laksana GS, Hsu JL, Lane RH. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285 (5): 17.
134. Baserga M, Hale MA, Ke X, Wang ZM, Yu X, Callaway CW, et al. Uteroplacental insufficiency increases p53 phosphorylation without

- triggering the p53-MDM2 functional circuit response in the IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 291 (2): 30.
135. O'Brien EA, Barnes V, Zhao L, McKnight RA, Yu X, Callaway CW, et al. Uteroplacental insufficiency decreases p53 serine-15 phosphorylation in term IUGR rat lungs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293 (1): 11.
136. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004; 7 (8): 847–54.
137. Attig L, Gabory A, Junien C. Nutritional developmental epigenomics: immediate and long-lasting effects. *Proc Nutr Soc*. 2010; 69 (02): 221–31.
138. Waggoner D. Mechanisms of Disease: Epigenesis. *Semin Pediatr Neurol*. 2007; 14 (1): 7–14.
139. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002; 16 (1): 6–21.
140. Vaissiere T, Sawan C, Herceg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res*. 2008; 659 (1–2): 40–8.
141. Fuks F, Burgers WA, Brehm A, Hughes-Davies L, Kouzarides T. DNA methyltransferase Dnmt1 associates with histone deacetylase activity. *Nat Genet*. 2000; 24 (1): 88–91.
142. Nakayama J, Rice JC, Strahl BD, Allis CD, Grewal SI. Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science*. 2001; 292 (5514): 110–3.
143. Kim DH, Saetrom P, Snove O, Jr., Rossi JJ. MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (42): 16230–5.
144. Bayne EH, Allshire RC. RNA-directed transcriptional gene silencing in mammals. *Trends Genet*. 2005; 21 (7): 370–3.

145. Davalos V, Esteller M. MicroRNAs and cancer epigenetics: a macrorevolution. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22 (1): 35–45.
146. Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, Godfrey KM, Jackson AA, Burdge GC. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Br J Nutr.* 2007; 97 (6): 1064–73.
147. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition.* 2004; 20 (1): 63–8.
148. Whorwood CB, Firth KM, Budge H, Symonds ME. Maternal undernutrition during early to midgestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin ii receptor in neonatal sheep. *Endocrinology.* 2001; 142 (7): 2854–64.
149. Burns SP, Desai M, Cohen RD, Hales CN, Iles RA, Germain JP, et al. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. *J Clin Invest.* 1997; 100 (7): 1768–74.
150. Rakyan VK, Beck S. Epigenetic variation and inheritance in mammals. *Curr Opin Genet Dev.* 2006; 16 (6): 573–7.
151. Gluckman PD, Beedle A, Hanson M. Principles of evolutionary medicine. New York: Oxford university press; 2012.
152. Smallwood SA, Kelsey G. De novo DNA methylation: a germ cell perspective. *Trends Genet.* 2012; 28 (1): 33–42.
153. Trerotola M, Relli V, Simeone P, Alberti S. Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Human Genomics.* 2015; 9 (1): 17.
154. Szyf M. Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends Mol Med.* 2015; 21 (2): 134–44.

155. Rakyan V, Whitelaw E. Transgenerational epigenetic inheritance. *Curr Biol*. 2003; 13 (1): R6.
156. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun*. 2014; 5: 3746.
157. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104 (32): 13056–61.
158. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. 2005; 308 (5727): 1466–9.
159. Siervo M, Wells JC, Cizza G. The contribution of psychosocial stress to the obesity epidemic: an evolutionary approach. *Horm Metab Res*. 2009; 41 (4): 261–70.
160. Mazzi EA, Soliman KF. Epigenetics and nutritional environmental signals. *Integr Comp Biol*. 2014; 54 (1): 21–30.
161. Eriksson JG, Kajantie E, Osmond C, Thornburg K, Barker DJP. Boys live dangerously in the womb. *Am J Hum Biol*. 2010; 22 (3): 330–5.
162. Bukowski R, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Human sexual size dimorphism in early pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2007; 165 (10): 1216–8.
163. Pedersen JF. Ultrasound evidence of sexual difference in fetal size in first trimester. *Br Med J*. 1980; 281 (6250): 1253.
164. Mittwoch U. Blastocysts prepare for the race to be male. *Hum Reprod*. 1993; 8 (10): 1550–5.
165. Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG*. 2003; 110, Supplement 20: 34–8.

166. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med.* 2007; 4 (1): 19–30.
167. Tarrade A, Panchenko P, Junien C, Gabory A. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *J Exp Biol.* 2015; 218 (Pt 1): 50–8.
168. Barker DJ, Thornburg KL, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The surface area of the placenta and hypertension in the offspring in later life. *Int J Dev Biol.* 2010; 54 (2–3): 525–30.
169. Chen PY, Ganguly A, Rubbi L, Orozco LD, Morselli M, Ashraf D, et al. Intrauterine calorie restriction affects placental DNA methylation and gene expression. *Physiol Genomics.* 2013; 45 (14): 565–76.
170. Sugden MC, Holness MJ. Gender-specific programming of insulin secretion and action. *J Endocrinol.* 2002; 175 (3): 757–67.
171. Anguita RM, Sigulem DM, Sawaya AL. Intrauterine food restriction is associated with obesity in young rats. *J Nutr.* 1993; 123 (8): 1421–8.
172. Cox LA, Li C, Glenn JP, Lange K, Spradling KD, Nathanielsz PW, et al. Expression of the placental transcriptome in maternal nutrient reduction in baboons is dependent on fetal sex. *J Nutr.* 2013; 143 (11): 1698–708.
173. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta.* 2010; 31 (9): 11.
174. Ellison PT. Energetics and reproductive effort. *Am J Hum Biol.* 2003; 15 (3): 342–51.
175. Wells JC. The thrifty phenotype hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? *J Theor Biol.* 2003; 221 (1): 143–61.
176. Wells JC. Flaws in the theory of predictive adaptive responses. *Trends Endocrinol Metab.* 2007; 18 (9): 331–7.

177. Jones JH. Fetal programming: adaptive life-history tactics or making the best of a bad start? *Am J Hum Biol.* 2005; 17 (1): 22–33.
178. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2003; 34 (4): 383–96.
179. Micali N, Stemann Larsen P, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Size at birth and preterm birth in women with lifetime eating disorders: a prospective population-based study. *BJOG.* 2015; 24 (10): 1471–0528.
180. Koubaa S, Hallstrom T, Brismar K, Hellstrom PM, Hirschberg AL. Biomarkers of nutrition and stress in pregnant women with a history of eating disorders in relation to head circumference and neurocognitive function of the offspring. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15 (318): 015–0741.
181. Egbe TO, Omeichu A, Halle-Ekane GE, Tchente CN, Egbe EN, Oury JF. Prevalence and outcome of teenage hospital births at the buea health district, South West Region, Cameroon. *Reprod Health.* 2015; 12 (1): 015–0109.
182. Griffiths LJ, Dezateux C, Cole TJ. Differential parental weight and height contributions to offspring birthweight and weight gain in infancy. *Int J Epidemiol.* 2007; 36 (1): 104–7.
183. Emanuel I, Kimpo C, Moceri V. The association of grandmaternal and maternal factors with maternal adult stature. *Int J Epidemiol.* 2004; 33 (6): 1243–8.
184. Leary S, Fall C, Osmond C, Lovel H, Campbell D, Eriksson J, et al. Geographical variation in relationships between parental body size and offspring phenotype at birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85 (9): 1066–79.
185. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189 (6): 1726–30.

186. Ferreira HS, Moura FA, Cabral CR, Jr., Florencio TM, Vieira RC, de Assuncao ML. Short stature of mothers from an area endemic for undernutrition is associated with obesity, hypertension and stunted children: a population-based study in the semi-arid region of Alagoas, Northeast Brazil. *Br J Nutr.* 2009; 101 (8): 1239–45.
187. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol.* 2011; 40 (1): 65–101.
188. Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B. Maternal weight change before pregnancy in relation to birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26 (10): 789–96.
189. Monden CW, Smits J. Maternal height and child mortality in 42 developing countries. *Am J Hum Biol.* 2009; 21 (3): 305–11.
190. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *Br Med Bull.* 2001; 60 (1): 5–20.
191. Hanafi MY, Saleh MM, Saad MI, Abdelkhalek TM, Kamel MA. Transgenerational effects of obesity and malnourishment on diabetes risk in F2 generation. *Mol Cell Biochem.* 2016; 412 (1–2): 269–80.
192. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet.* 1998; 351 (9097): 173–7.
193. de Rooij SR, Painter RC, Roseboom TJ, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, et al. Glucose tolerance at age 58 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. *Diabetologia.* 2006; 49 (4): 637–43.
194. Phipps K, Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Clark PM. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia.* 1993; 36 (3): 225–8.

195. Brufani C, Grossi A, Fintini D, Tozzi A, Nocerino V, Patera PI, et al. Obese children with low birth weight demonstrate impaired β -cell function during oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (11): 4448–52.
196. Kiyak Caglayan E, Engin-Ustun Y, Sari N, Gocmen AY, Polat MF. The effects of prolonged fasting on the levels of adiponectin, leptin, apelin, and omentin in pregnant women. *J Obstet Gynaecol.* 2016; 13: 1–4.
197. Lie S, Morrison JL, Williams-Wyss O, Suter CM, Humphreys DT, Ozanne SE, et al. Periconceptional undernutrition programs changes in insulin-signaling molecules and microRNAs in skeletal muscle in singleton and twin fetal sheep. *Biol Reprod.* 2014; 90 (1).
198. Lie S, Morrison JL, Williams-Wyss O, Suter CM, Humphreys DT, Ozanne SE, et al. Impact of embryo number and maternal undernutrition around the time of conception on insulin signaling and gluconeogenic factors and microRNAs in the liver of fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 306 (9): E1013–E24.
199. Stieg MR, Sievers C, Farr O, Stalla GK, Mantzoros CS. Leptin: A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 51: 47–57.
200. McMillen IC, Muhlhausler BS, Duffield JA, Yuen BSJ. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63 (03): 405–12.
201. Oswal A, Yeo G. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity.* 2010; 18 (2): 221–9.
202. Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, Rossetti L. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes.* 2001; 50 (12): 2786–91.

203. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996; 334 (5): 292–5.
204. Munzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci.* 2005; 8 (5): 566–70.
205. Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab.* 2005; 1 (6): 371–8.
206. Alexe DM, Syridou G, Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. *Clin Med Res.* 2006; 4 (4): 326–35.
207. McMillen IC, Muhlhausler BS, Duffield JA, Yuen BS. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63 (3): 405–12.
208. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1999; 36 (6): 575–655.
209. Palou M, Priego T, Romero M, Szostaczuk N, Konieczna J, Cabrer C, et al. Moderate calorie restriction during gestation programs offspring for lower BAT thermogenic capacity driven by thyroid and sympathetic signaling. *Int J Obes.* 2015; 39 (2): 339–45.
210. Martins VJ, Neves AP, Garcia MC, Spadari RC, Clemente AP, de Albuquerque MP, et al. Normal cortisol response to cold pressor test, but lower free thyroxine, after recovery from undernutrition. *Br J Nutr.* 2016; 115 (1): 14–23.
211. Claas MJ, de Vries LS, Koopman C, Uniken Venema MM, Eijssermans MJ, Bruinse HW, et al. Postnatal growth of preterm born children \leq 750g at birth. *Early Hum Dev.* 2011; 87 (7): 495–507.
212. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Yu M, Xu J, Qi C, et al. The programming effects of nutrition-induced catch-up growth on gut

- microbiota and metabolic diseases in adult mice. *MicrobiologyOpen*. 2016; 5 (2): 296–306.
213. Prader A, Tanner JM, von Harnack GA. Catch-up growth following illness or starvation: An example of developmental canalization in man. *J Pediatr*. 1963; 62 (5): 646–59.
214. Hokken-Koelega ACS, De Ridder MAJ, Lemmen RJ, Hartog HD, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res*. 1995; 38 (2): 267–71.
215. Tosh DN, Fu Q, Callaway CW, McKnight RA, McMillen IC, Ross MG, et al. Epigenetics of programmed obesity: alteration in IUGR rat hepatic IGF1 mRNA expression and histone structure in rapid vs. delayed postnatal catch-up growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 299 (5): G1023–9.
216. Lim K, Armitage JA, Stefanidis A, Oldfield BJ, Jane Black M. IUGR in the absence of postnatal "catch-up" growth leads to improved whole body insulin sensitivity in rat offspring. *Pediatr Res*. 2011; 70 (4): 339–44.
217. Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. *Horm Res*. 2006; 3: 90–7.
218. Marcelino H, Veyrat-Durebex C, Summermatter S, Sarafian D, Miles-Chan J, Arsenijevic D, et al. A role for adipose tissue de novo lipogenesis in glucose homeostasis during catch-up growth: a Randle cycle favoring fat storage. *Diabetes*. 2013; 62 (2): 362–72.
219. Summermatter S, Marcelino H, Arsenijevic D, Buchala A, Aprikian O, Assimacopoulos-Jeannet F, et al. Adipose tissue plasticity during catch-up fat driven by thrifty metabolism: relevance for muscle-adipose glucose redistribution during catch-up growth. *Diabetes*. 2009; 58 (10): 2228–37.

220. Crescenzo R, Samec S, Antic V, Rohner-Jeanrenaud F, Seydoux J, Montani JP, et al. A role for suppressed thermogenesis favoring catch-up fat in the pathophysiology of catch-up growth. *Diabetes*. 2003; 52 (5): 1090–7.
221. Moore SE, Halsall I, Howarth D, Poskitt EM, Prentice AM. Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabet Med*. 2001; 18 (8): 646–53.
222. Khoroshinina LP, Zhavoronkova NV. Starving in childhood and diabetes mellitus in elderly age. *Adv Gerontol*. 2008; 21 (4): 684–7.
223. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*. 1976; 295 (7): 349–53.
224. Louey S, Thornburg KL. The prenatal environment and later cardiovascular disease. *Early Hum Dev*. 2005; 81 (9): 745–51.
225. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002; 31 (6): 1235–9.
226. Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005; 353 (17): 1802–9.
227. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29. *BMJ*. 1998; 317 (7153): 241–5.
228. Osler M, Lund R, Kriegbaum M, Andersen AM. The influence of birth weight and body mass in early adulthood on early coronary heart disease risk among Danish men born in 1953. *Eur J Epidemiol*. 2009; 24 (1): 57–61.
229. Miura K, Nakagawa H, Tabata M, Morikawa Y, Nishijo M, Kagamimori S. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular

- disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol.* 2001;153 (8): 783–9.
230. Paulauskienė S, Tutkuvienė J, Šapoka V. Naujų kardiovaskulinės rizikos veiksnių paieškos: kritinių augimo periodų reikšmė hipertenzijos vystymuisi. *Medicinos teorija ir praktika.* 2011; 17 (1): 122–31.
231. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet.* 1996; 348 (9037): 1264–8.
232. Godfrey KM. The role of the placenta in fetal programming - a review. *Placenta.* 2002; 23, Supplement A: S20–S7.
233. Mao J, Zhang X, Sieli PT, Falduto MT, Torres KE, Rosenfeld CS. Contrasting effects of different maternal diets on sexually dimorphic gene expression in the murine placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (12): 5557–62.
234. Shiell AW, Campbell-Brown M, Haselden S, Robinson S, Godfrey KM, Barker DJ. High-meat, low-carbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring. *Hypertension.* 2001; 38 (6): 1282–8.
235. Herrick K, Phillips DI, Haselden S, Shiell AW, Campbell-Brown M, Godfrey KM. Maternal consumption of a high-meat, low-carbohydrate diet in late pregnancy: relation to adult cortisol concentrations in the offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (8): 3554–60.
236. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr.* 2000; 130 (12): 3127S–31S.
237. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry.* 1996; 53 (1): 25–31.
238. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49 (12): 983–8.

239. Franzek EJ, Sprangers N, Janssens ACJW, Van Duijn CM, Van De Wetering BJM. Prenatal exposure to the 1944–45 Dutch ‘hunger winter’ and addiction later in life. *Addiction*. 2008; 103 (3): 433–8.
240. Brown AS, van Os J, Driessens C, Hoek HW, Susser ES. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (2): 190–5.
241. Lopuhaa CE, Roseboom TJ, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax*. 2000; 55 (7): 555–61.
242. Painter RC, Westendorp RG, de Rooij SR, Osmond C, Barker DJ, Roseboom TJ. Increased reproductive success of women after prenatal undernutrition. *Hum Reprod*. 2008; 23 (11): 2591–5.
243. Yarde F, Broekmans FJ, van der Pal-de Bruin KM, Schonbeck Y, te Velde ER, Stein AD, et al. Prenatal famine, birthweight, reproductive performance and age at menopause: the Dutch hunger winter families study. *Hum Reprod*. 2013; 28 (12): 3328–36.
244. James MJ, Cleland LG. Applying a research ethics committee approach to a medical practice controversy: the case of the selective COX-2 inhibitor rofecoxib. *J Med Ethics*. 2004; 30 (2): 182–4.
245. Brenna JT. Animal studies of the functional consequences of suboptimal polyunsaturated fatty acid status during pregnancy, lactation and early post-natal life. *Matern Child Nutr*. 2011; 7: 59–79.
246. Vuguin PM. Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Horm Res*. 2007; 68 (3): 113–23.
247. Le Bourg E. The somatotrophic axis may not modulate ageing and longevity in humans. *Biogerontology*. 2016; 17 (2): 421–9.
248. Šimkevičienė V, Rukšėnas O. *Laboratorinių gyvūnų mokslo pagrindai*. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2001.
249. Suckow M, Weisbroth S, Franklin C. *The Laboratory Rat*. 2nd ed. London: Elsevier Academic Press; 2006.

250. Hale MW, Spencer SJ, Conti B, Jasoni CL, Kent S, Radler ME, et al. Diet, behavior and immunity across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 58: 46–62.
251. Cottrell EC, Ozanne SE. Developmental programming of energy balance and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66 (2): 198–206.
252. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav.* 2006; 88 (3): 234–43.
253. Jennings BJ, Ozanne SE, Dorling MW, Hales CN. Early growth determines longevity in male rats and may be related to telomere shortening in the kidney. *FEBS Lett.* 1999; 448 (1): 4–8.
254. Langley-Evans SC, Sculley DV. The association between birthweight and longevity in the rat is complex and modulated by maternal protein intake during fetal life. *FEBS Lett.* 2006; 580 (17): 4150–3.
255. Laborie C, Molendi-Coste O, Breton C, Montel V, Vandebulcke F, Grumolato L, et al. Maternal perinatal undernutrition has long-term consequences on morphology, function and gene expression of the adrenal medulla in the adult male rat. *J Neuroendocrinol.* 2011; 23 (8): 711–24.
256. Garofano A, Czernichow P, Breant B. In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. *Diabetologia.* 1997; 40 (10): 1231–4.
257. Garofano A, Czernichow P, Breant B. Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat. *Diabetologia.* 1998; 41 (9): 1114–20.
258. Ozaki T, Nishina H, Hanson MA, Poston L. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *J Physiol.* 2001; 530 (Pt 1): 141–52.
259. Lukaszewski M-A, Mayeur S, Fajardy I, Delahaye F, Dutriez-Casteloot I, Montel V, et al. Maternal prenatal undernutrition programs

- adipose tissue gene expression in adult male rat offspring under high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301 (3): E548–E59.
260. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279 (1): E83–7.
261. Langley-Evans SC, Welham SJM, Sherman RC, Jackson AA. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci.* 1996; 91 (5): 607–15.
262. Hoppe CC, Evans RG, Bertram JF, Moritz KM. Effects of dietary protein restriction on nephron number in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292 (5): R1768–74.
263. Brawley L, Itoh S, Torrens C, Barker A, Bertram C, Poston L, et al. Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res.* 2003; 54 (1): 83–90.
264. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res.* 2001; 49 (4): 460–7.
265. Kind KL, Simonetta G, Clifton PM, Robinson JS, Owens JA. Effect of maternal feed restriction on blood pressure in the adult guinea pig. *Exp Physiol.* 2002; 87 (4): 469–77.
266. Joshi S, Garole V, Daware M, Girigosavi S, Rao S. Maternal protein restriction before pregnancy affects vital organs of offspring in Wistar rats. *Metabolism.* 2003; 52 (1): 13–8.
267. Petrik J, Reusens B, Arany E, Remacle C, Coelho C, Hoet JJ, et al. A low protein diet alters the balance of islet cell replication and apoptosis in the fetal and neonatal rat and is associated with a reduced pancreatic expression of insulin-like growth factor-II. *Endocrinology.* 1999; 140 (10): 4861–73.

268. Petry CJ, Dorling MW, Pawlak DB, Ozanne SE, Hales CN. Diabetes in old male offspring of rat dams fed a reduced protein diet. *Int J Exp Diabetes Res.* 2001; 2 (2): 139–43.
269. Zambrano E, Bautista CJ, Deas M, Martinez-Samayoa PM, Gonzalez-Zamorano M, Ledesma H, et al. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *J Physiol.* 2006; 571 (Pt 1): 221–30.
270. Lillycrop KA, Phillips ES, Torrens C, Hanson MA, Jackson AA, Burdge GC. Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR alpha promoter of the offspring. *Br J Nutr.* 2008; 100 (2): 278–82.
271. Theys N, Bouckennooghe T, Ahn MT, Remacle C, Reusens B. Maternal low-protein diet alters pancreatic islet mitochondrial function in a sex-specific manner in the adult rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 297 (5): 16.
272. Calder PC, Yaqoob P. The level of protein and type of fat in the diet of pregnant rats both affect lymphocyte function in the offspring. *Nutr Res.* 2000; 20 (7): 995–1005.
273. Langley-Evans SC, Sculley DV. Programming of hepatic antioxidant capacity and oxidative injury in the ageing rat. *Mech Ageing Dev.* 2005; 126 (6–7): 804–12.
274. Tuchscherer M, Otten W, Kanitz E, Gräbner M, Tuchscherer A, Bellmann O, et al. Effects of inadequate maternal dietary protein:carbohydrate ratios during pregnancy on offspring immunity in pigs. *BMC Vet Res.* 2012; 8: 232.
275. Bellinger L, Lilley C, Langley-Evans SC. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *Br J Nutr.* 2004; 92 (3): 513–20.

276. Orozco-Solis R, Lopes de Souza S, Barbosa Matos RJ, Grit I, Le Bloch J, Nguyen P, et al. Perinatal undernutrition-induced obesity is independent of the developmental programming of feeding. *Physiol Behav.* 2009; 96 (3): 481–92.
277. Lagisz M, Blair H, Kenyon P, Uller T, Raubenheimer D, Nakagawa S. Transgenerational effects of caloric restriction on appetite: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2014; 15 (4): 294–309.
278. Bellinger L, Sculley DV, Langley-Evans SC. Exposure to undernutrition in fetal life determines fat distribution, locomotor activity and food intake in ageing rats. *Int J Obes.* 2006; 30 (5): 729–38.
279. Zamenhof S, van Marthens E. The effects of chronic undernutrition over generations on rat development. *J Nutr.* 1978; 108 (11): 1719–23.
280. Koski KG, Hill FW, Hurley LS. Effect of low carbohydrate diets during pregnancy on embryogenesis and fetal growth and development in rats. *J Nutr.* 1986; 116 (10): 1922–37.
281. Koski KG, Hill FW. Effect of low carbohydrate diets during pregnancy on parturition and postnatal survival of the newborn rat pup. *J Nutr.* 1986; 116 (10): 1938–48.
282. Wang Y, Miura Y, Kaneko T, Li J, Qin L-Q, Wang P-Y, et al. Glucose intolerance induced by a high-fat/low-carbohydrate diet in rats. *Endocrine.* 2002; 17 (3): 185–91.
283. Fedorova I, Hussein N, Di Martino C, Moriguchi T, Hoshiba J, Majchrzak S, et al. An n-3 fatty acid deficient diet affects mouse spatial learning in the Barnes circular maze. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007; 77 (5–6): 269–77.
284. Lim SY, Hoshiba J, Moriguchi T, Salem N, Jr. N-3 fatty acid deficiency induced by a modified artificial rearing method leads to poorer performance in spatial learning tasks. *Pediatr Res.* 2005; 58 (4): 741–8.

285. Yamamoto N, Saitoh M, Moriuchi A, Nomura M, Okuyama H. Effect of dietary alpha-linolenate/linoleate balance on brain lipid compositions and learning ability of rats. *J Lipid Res.* 1987; 28 (2): 144–51.
286. Frances H, Monier C, Bourre JM. Effects of dietary alpha-linolenic acid deficiency on neuromuscular and cognitive functions in mice. *Life Sci.* 1995; 57 (21): 1935–47.
287. Levant B, Zarcone TJ, Fowler SC. Developmental effects of dietary n-3 fatty acids on activity and response to novelty. *Physiol Behav.* 2010; 101 (1): 176–83.
288. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of [omega]-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2007; 13 (7): 868–73.
289. Niu SL, Mitchell DC, Lim SY, Wen ZM, Kim HY, Salem N, Jr., et al. Reduced G protein-coupled signaling efficiency in retinal rod outer segments in response to n-3 fatty acid deficiency. *J Biol Chem.* 2004; 279 (30): 31098–104.
290. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83 (11): 4021–5.
291. Reinwald S, Li Y, Moriguchi T, Salem N, Jr., Watkins BA. Repletion with (n-3) fatty acids reverses bone structural deficits in (n-3)-deficient rats. *J Nutr.* 2004; 134 (2): 388–94.
292. Armitage JA, Pearce AD, Sinclair AJ, Vingrys AJ, Weisinger RS, Weisinger HS. Increased blood pressure later in life may be associated with perinatal n-3 fatty acid deficiency. *Lipids.* 2003; 38 (4): 459–64.
293. Li D, Weisinger HS, Weisinger RS, Mathai M, Armitage JA, Vingrys AJ, et al. Omega 6 to omega 3 fatty acid imbalance early in life leads to persistent reductions in DHA levels in glycerophospholipids in

- rat hypothalamus even after long-term omega 3 fatty acid repletion. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006; 74 (6): 391–9.
294. Venu L, Harishankar N, Krishna TP, Raghunath M. Does maternal dietary mineral restriction per se predispose the offspring to insulin resistance? *Eur J Endocrinol*. 2004; 151 (2): 287–94.
295. Venu L, Harishankar N, Prasanna Krishna T, Raghunath M. Maternal dietary vitamin restriction increases body fat content but not insulin resistance in WNIN rat offspring up to 6 months of age. *Diabetologia*. 2004; 47 (9): 1493–501.
296. Antipatis C, Grant G, Ashworth CJ. Moderate maternal vitamin A deficiency affects perinatal organ growth and development in rats. *Br J Nutr*. 2000; 84 (1): 125–32.
297. Padmavathi IJ, Kishore YD, Venu L, Ganeshan M, Harishankar N, Giridharan NV, et al. Prenatal and perinatal zinc restriction: effects on body composition, glucose tolerance and insulin response in rat offspring. *Exp Physiol*. 2009; 94 (6): 761–9.
298. Venu L, Padmavathi IJ, Kishore YD, Bhanu NV, Rao KR, Sainath PB, et al. Long-term effects of maternal magnesium restriction on adiposity and insulin resistance in rat pups. *Obesity*. 2008; 16 (6): 1270–6.
299. Padmavathi IJ, Rao KR, Venu L, Ganeshan M, Kumar KA, Rao Ch N, et al. Chronic maternal dietary chromium restriction modulates visceral adiposity: probable underlying mechanisms. *Diabetes*. 2010; 59 (1): 98–104.
300. Gambling L, Dunford S, Wallace DI, Zuur G, Solanky N, Srai SK, et al. Iron deficiency during pregnancy affects postnatal blood pressure in the rat. *J Physiol*. 2003; 552 (Pt 2): 603–10.
301. Benyshek DC, Johnston CS, Martin JF. Post-natal diet determines insulin resistance in fetally malnourished, low birthweight rats (F1) but diet does not modify the insulin resistance of their offspring (F2). *Life Sci*. 2004; 74 (24): 3033–41.

302. Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, Phillips ES, Hanson MA, Lillycrop KA. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr.* 2007; 97 (3): 435–9.
303. Radford EJ, Ito M, Shi H, Corish JA, Yamazawa K, Isganaitis E, et al. In utero effects. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science.* 2014; 345 (6198): 10.
304. Stewart RJ, Preece RF, Sheppard HG. Twelve generations of marginal protein deficiency. *Br J Nutr.* 1975; 33 (2): 233–53.
305. Tavares E, Gomez-Tubio A, Murillo ML, Carreras O. Effects of chronic ethanol ingestion on nutritional status in three successive generations of rats. *Nutr Res.* 2001; 21 (8): 1137–48.
306. Drake AJ, Walker BR, Seckl JR. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288 (1): R34–8.
307. Yao Y, Robinson AM, Zucchi FC, Robbins JC, Babenko O, Kovalchuk O, et al. Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Med.* 2014; 12 (121): 014–0121.
308. Duran P, Galler JR, Cintra L, Tonkiss J. Prenatal malnutrition and sleep states in adult rats: effects of restraint stress. *Physiol Behav.* 2006; 89 (2): 156–63.
309. Gresham E, Byles JE, Bisquera A, Hure AJ. Effects of dietary interventions on neonatal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100 (5): 1298–321.
310. Fledderjohann J, Vellakkal S, Stuckler D. Breastfeeding, pregnant, and non-breastfeeding non pregnant women's food consumption: A matched within-household analysis in India. *Sex Reprod Healthc.* 2016; 7: 70–7.

311. Garg M, Thamocharan M, Oak SA, Pan G, Maclaren DC, Lee PW, et al. Early exercise regimen improves insulin sensitivity in the intrauterine growth-restricted adult female rat offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296 (2): 11.
312. Vickers MH, Ikenasio BA, Breier BH. IGF-I treatment reduces hyperphagia, obesity, and hypertension in metabolic disorders induced by fetal programming. *Endocrinology.* 2001; 142 (9): 3964–73.
313. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 2005; 146 (10): 4211–6.
314. Engeham SF, Haase A, Langley-Evans SC. Supplementation of a maternal low-protein diet in rat pregnancy with folic acid ameliorates programming effects upon feeding behaviour in the absence of disturbances to the methionine-homocysteine cycle. *Br J Nutr.* 2010; 103 (7): 996–1007.
315. Franco Mdo C, Ponzio BF, Gomes GN, Gil FZ, Tostes R, Carvalho MH, et al. Micronutrient prenatal supplementation prevents the development of hypertension and vascular endothelial damage induced by intrauterine malnutrition. *Life Sci.* 2009; 85 (7–8): 327–33.
316. Reusens B, Sparre T, Kalbe L, Bouckenoghe T, Theys N, Kruhoffer M, et al. The intrauterine metabolic environment modulates the gene expression pattern in fetal rat islets: prevention by maternal taurine supplementation. *Diabetologia.* 2008; 51 (5): 836–45.
317. Jackson AA, Dunn RL, Marchand MC, Langley-Evans SC. Increased systolic blood pressure in rats induced by a maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin Sci.* 2002; 103 (6): 633–9.
318. Grabek M, Swies Z, Borzecki A. The influence of selenium on the reproduction of rats. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 1991; 46: 103–5.

319. Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012-10-31 d. įsakymas Nr. B1-866 „Dėl mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo“. Valstybės žinios, 2012, Nr. 130-6595.
320. Ланг СМ, Уилсон РП. Лабораторная крыса (Справочный материал). Лабораторные животные. 1993.
321. Miller RA, Nadon NL. Principles of animal use for gerontological research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55 (3): B117-23.
322. Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.* 2007; 41 (1): 111–9.
323. Meena VP, Seenu V, Sharma MC, Mallick SR, Bhalla AS, Gupta N, et al. Relationship of adipocyte size with adiposity and metabolic risk factors in Asian Indians. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108421.
324. Field AP. *Discovering statistics using SPSS.* London, England: SAGE; 2009.
325. Pallant J. *SPSS survival manual: A step by step guide to data analysis using SPSS.* Maidenhead: Open University Press/McGraw-Hill; 2013.
326. Bailey SA, Zidell RH, Perry RW. Relationships between organ weight and body/brain weight in the rat: what is the best analytical endpoint? *Toxicol Pathol.* 2004; 32 (4): 448–66.
327. Sellers RS, Morton D, Michael B, Roome N, Johnson JK, Yano BL, et al. Society of Toxicologic Pathology position paper: organ weight recommendations for toxicology studies. *Toxicol Pathol.* 2007; 35 (5): 751–5.
328. Nirogi R, Goyal V, Jana S, Pandey S, Gothi A. What suits best for organ weight analysis: review of relationship between organ weight and body / brain weight for rodent toxicity studies. *Int J Pharm Sci Res.* 2014; 5 (4): 1525–32.

329. Kuzawa CW. Fetal origins of developmental plasticity: Are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *Am J Hum Biol.* 2005; 17 (1): 5–21.
330. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40 (3): 267–75.
331. Teicher MH, Kenny JT. Effect of reduced litter size on the suckling behaviour of developing rats. *Nature.* 1978; 275 (5681): 644–6.
332. Galler JR, Zartarian G. Reproductive performance in rats with different histories of malnutrition. *Br J Nutr.* 1981; 45 (2): 251–5.
333. Rosenfeld CS, Grimm KM, Livingston KA, Brokman AM, Lamberson WE, Roberts RM. Striking variation in the sex ratio of pups born to mice according to whether maternal diet is high in fat or carbohydrate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100 (8): 4628–32.
334. Fountain ED, Mao J, Whyte JJ, Mueller KE, Eilersieck MR, Will MJ, et al. Effects of Diets Enriched in Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids on Offspring Sex-Ratio and Maternal Behavior in Mice. *Biol Reprod.* 2008; 78 (2): 211–7.
335. Mathews F, Johnson PJ, Neil A. You are what your mother eats: evidence for maternal preconception diet influencing foetal sex in humans. *Proc Biol Sci.* 2008; 275 (1643): 1661–8.
336. Meikle DB, Thornton MW. Premating and gestational effects of maternal nutrition on secondary sex ratio in house mice. *J Reprod Fertil.* 1995; 105 (2): 193–6.
337. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJP. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ.* 1999; 318 (7181): 427–31.
338. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000; 133 (3): 176–82.

339. Bieswal F, Ahn MT, Reusens B, Holvoet P, Raes M, Rees WD, et al. The importance of catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat. *Obesity*. 2006; 14 (8): 1330–43.
340. Bol VV, Delattre AI, Reusens B, Raes M, Remacle C. Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 297 (2): R291–9.
341. Ozanne SE, Lewis R, Jennings BJ, Hales CN. Early programming of weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet. *Clin Sci*. 2004; 106 (2): 141–5.
342. Stanner SA, Bulmer K, Andrès C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*. 1997; 315 (7119): 1342–8.
343. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: personalised and public health implications. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27 (4): 189–91.
344. Nascimento FA, Ceciliano TC, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Transgenerational effects on the liver and pancreas resulting from maternal vitamin D restriction in mice. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2013; 59 (5): 367–74.
345. Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kohmura-Kobayashi Y, Ferdous UJ, Tamura N, Yaguchi C, et al. Undernourishment in utero primes hepatic steatosis in adult mice offspring on an obesogenic diet; involvement of endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep*. 2015; 5 (16867).
346. Yamada M, Wolfe D, Han G, French SW, Ross MG, Desai M. Early onset of fatty liver in growth-restricted rat fetuses and newborns. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011; 51 (4): 167–73.
347. Hyatt MA, Gardner DS, Sebert S, Wilson V, Davidson N, Nigmatullina Y, et al. Suboptimal maternal nutrition, during early fetal

- liver development, promotes lipid accumulation in the liver of obese offspring. *Reproduction*. 2011; 141 (1): 119–26.
348. Matsuda A, Makino N, Tozawa T, Shirahata N, Honda T, Ikeda Y, et al. Pancreatic fat accumulation, fibrosis, and acinar cell injury in the Zucker diabetic fatty rat fed a chronic high-fat diet. *Pancreas*. 2014; 43 (5): 735–43.
349. Willebrords J, Pereira IVA, Maes M, Crespo Yanguas S, Colle I, Van Den Bossche B, et al. Strategies, models and biomarkers in experimental non-alcoholic fatty liver disease research. *Prog Lipid Res*. 2015; 59: 106–25.
350. Lee Y, Lingvay I, Szczepaniak LS, Ravazzola M, Orci L, Unger RH. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *Int J Obes*. 2010; 34 (2): 396–400.
351. Makovicky P, Dudova M, Tumova E, Rajmon R, Vodkova Z. Experimental study of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on a model of starving chickens: Is generalization of steatosis accompanied by fibrosis of the liver tissue? *Pathol Res Pract*. 2011; 207 (3): 151–5.
352. Rautou PE, Cazals–Hattem D, Moreau R, Francoz C, Feldmann G, Lebrech D, et al. Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology*. 2008; 135 (3): 840–8, 848.e1-3.
353. Kamel M, Barkia A, Nasri M, Rebaï T, Sahnoun Z, Kassis M, et al. Effets de la restriction alimentaire appliquée à des rates adultes sur la croissance osseuse et la structure histologique de la thyroïde chez leurs jeunes. *Pathol Biol (Paris)*. 2012; 60 (5): 296–300.
354. Fetoui H, Bouaziz H, Mahjoubi-Samet A, Soussia L, Guermazi F, Zeghal N. Food restriction induced thyroid changes and their reversal after refeeding in female rats and their pups. *Acta Biol Hung*. 2006; 57 (4):3 91–402.

355. Eguchi Y, Yamamoto M, Lee M. Thyroid response in fetuses of calorie-restricted pregnant rats given goitrogen. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1983; 173 (3): 436–40.
356. Zeman FJ. Effect of the young rat of maternal protein restriction. *J Nutr.* 1967; 93 (2): 167–73.
357. Lisboa PC, Oliveira E, Fagundes AT, Santos-Silva AP, Conceicao EP, Passos MC, et al. Postnatal low protein diet programs leptin signaling in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and pituitary TSH response to leptin in adult male rats. *Horm Metab Res.* 2012; 44 (2): 114–22.
358. Dohler KD, Wong CC, von zur Muhlen A. The rat as model for the study of drug effects on thyroid function: consideration of methodological problems. *Pharmacol Ther B.* 1979; 5 (1–3): 305–18.
359. Evans GO. *Animal clinical chemistry: a practical handbook for toxicologists and biomedical researchers.* Second edition: CRC Press; 2009. p. 101–16.
360. Thompson N, Huber K, Bedürftig M, Hansen K, Miles-Chan J, Breier BH. Metabolic programming of adipose tissue structure and function in male rat offspring by prenatal undernutrition. *Nutr Metab.* 2014; 11 (1): 1743–7075.
361. Garofano A, Czernichow P, Bréant B. Postnatal somatic growth and insulin contents in moderate or severe intrauterine growth retardation in the rat. *Neonatology.* 1998; 73 (2): 89–98.
362. Wolden-Hanson T. Changes in body composition in response to challenges during aging in rats. *Interdiscip Top Gerontol.* 2010; 37: 64–83.
363. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes.* 2010; 59 (1): 105–9.
364. Veilleux A, Caron-Jobin M, Noël S, Laberge PY, Tchernof A. Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia

independent of body composition and fat distribution in women.
Diabetes. 2011; 60 (5): 1504–11.

365. Aihie Sayer A, Dunn R, Langley-Evans S, Cooper C. Prenatal exposure to a maternal low protein diet shortens life span in rats. *Gerontology*. 2001; 47 (1): 9–14.

9. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju kiekvienam mūsų darbo grupės nariui ir visam Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedros kolektyvui už nuolatinį palaikymą, tikėjimą ir skatinimą.

Visų pirma norėčiau padėkoti šios disertacijos Vadovei profesorei Janinai Tutkuvienei už tyrimo idėją ir tikėjimą bei pasitikėjimą. Ačiū, kad įkvėpėte ir kantriai bei rūpestingai auginote manyje mokslininkę, skatinote, rėmėte, globojote ir mokėte atidumo ir neskubėjimo išminties.

Ačiū profesorei Violetai Žalgevičienei, kad perteikėte savo patirtį ir patarimus, už jūsų neblėstančią šypsena ir kad visada galite patarti, padėti ir pakelti ūpą. Dėkoju docentei Ramunei Čepulienei ir dr. Ryčiui Čepuliui, visų pirma, už Jūsų draugystę ir skatinimą. Ačiū, kad nuoširdžiai rūpinotės manimi ir šiuo darbu, konsultavote, skaitėte, rėmėte ir palaikėte. Dėkoju profesorei Renatai Šimkūnaitei-Rizgelienei, kad padėjote nepaklysti painiame histologijos pasaulyje, konsultacijas, vertingus patarimus ir rūpestį.

Dėkoju docentui Antanui Kairiui už draugystę ir profesionalius patarimus, svarstant apie žiurkių elgesį ir statistinę analizę.

Ačiū docentams Arūnui Barkui, Eglei M. Jakimavičienei, Andrejui Suchomlinovui ir Laurai Nedzinskienei už nuoširdų palaikymą ir kad pas jus visada galima atbėgti patarimo. Ačiū Linai Bračkutei, Samantai Grubytei, Zitai Bartuškevičienei už šypsenas, palaikymą, paslaugumą ir skatinimą.

Esu labai dėkinga už pagalbą ir paramą darbo ir ne darbo valandomis Biologinių modelių skyriaus vedėjai dr. Virginijai Bukelskienei ir kolektyvui: Rasai Jarašienei-Burinskajai, Ievai Rinkūnaitei ir ypač ponioms Liudai ir Vidai už nuoširdų rūpestį laboratoriniais gyvūneliais ir eksperimentu. Be jūsų nuostabaus kolektyvo niekaip nebūtų pavykę padaryti šio didelio darbo.

Labai norėčiau padėkoti savo mylimam vyrui Povilui už kantrybę ir visai savo šeimai už tikėjimą mano jėgomis, rūpestį ir paramą. Ypač noriu padėkoti savo Mamai, kad skatino nuolat siekti naujų žinių, priimti iššūkius, keliauti pirmyn ir vertinti visas naujas patirtis.

Curriculum vitae

Vardas, pavardė	VIOLETA BARTUŠKIENĖ (Araminaitė)		
el. pašto adresas	<i>violeta.araminaite@mf.vu.lt</i>		
Išsilavinimas			
Institucija	Profesinė kvalifikacija, kvalifikacinis laipsnis, mokslo laipsnis		Metai
Vilniaus universitetas	Visuomenės sveikata (09 B), bakalauro laipsnis		2010
Vilniaus universitetas	Visuomenės sveikata (09 B), magistro laipsnis, <i>cum laude</i>		2012
Darbovietė			
Institucija	Pareigos	Darbo pobūdis	Laikotarpis
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedra	Vyresn. specialistė	<ul style="list-style-type: none"> • Techninė pagalba vykdant auksologinius ir suaugusių žmonių fizinės būklės tyrimus ir sudarant duomenų bazę, vykdant statistinį duomenų apdorojimą ir rengiant mokslines publikacijas • Techninė pagalba doktorantūros reikalams 	2010–2012
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedra	Lektorė	<ul style="list-style-type: none"> • Žmogaus biologijos dėstyimas medicinos studijų programos studentams • Sveikatos antropologijos ir žmogaus anatomijos ir histologijos pagrindų dėstyimas visuomenės sveikatos studijų programos studentams • Žmogaus anatomijos dėstyimas biofizikos studijų programos studentams 	2012–iki dabar