

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedra, Biomedicinos mokslų institutas

Evelina Kanarskaitė, IV kursas, 12 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Motinių mitybos nepakankamumo ir palikuonių vidaus organų stromos
pakitimų sąsajos**

**The Interface between Maternal Undernutrition and Changes in Offspring's
Visceral Stroma**

Darbo vadovas

Prof. dr. Renata Šimkūnaitė- Rizgeliene

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. (HP) Janina Tutkuvienė

Konsultantas (jei yra)

*(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas,
pavardė)*

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas- evelina.kanarskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	SANTRAUKA.....	3
2.	ĮVADAS	5
	2.1. Darbo aktualumas	5
	2.2. Darbo naujumas	6
	2.3. Darbo tikslas ir uždaviniai	7
3.	LITERATŪROS APŽVALGA	7
	3.1. Motinų mitybos nepakankamumas	7
	3.2. Augimo programavimas ir “taupusis fenotipas”	9
	3.3. Atsigriebimo fenomenas	12
	3.4. Epigenetikos vaidmuo	13
	3.5. Augimo programavimo padariniai hormoniniame lygyje	15
	3.6. Pokyčiai palikuonių vidaus organuose	17
	3.7. Pokyčiai visceralinėje stromoje	19
	3.8. Riebalinio audinio epigenetiniai pokyčiai	23
	3.9. Griausių ruožutų raumenų stromos tyrimai	24
4.	TYRIMO METODAI	25
	4.1. Tiriamoji medžiaga	25
	4.2. Tyrimo eiga	26
	4.3. Statistinė analizė	29
5.	REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	29
	5.1. Kasos stromos morfometrinių tyrimų rezultatai	30
	5.2. Kepenų stromos morfometrinių tyrimų rezultatai	36
	5.3. Skydliaukės stromos morfometrinių tyrimų rezultatai	41
	5.4. Tiriamosios medžiagos pasirinkimo pagrindimas	47
	5.5. Tyrimo ribotumai ir privalumai	48
6.	IŠVADOS	50
7.	REKOMENDACIJOS	50
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	52

1. SANTRAUKA

Darbo pagrindimas

Vaisiaus augimo ir vystymosi programavimas yra samprata, pagrįsta tuo, kad įvairūs aplinkos veiksniai dar iki gimimo gali nulemti vaisiaus raidos sutrikimus ir padidinti riziką sirgti įvairiomis lėtinėmis ligomis bet kuriuo gyvenimo laikotarpiu. Vienas tokių veiksnių gali būti motinos mitybos nepakankamumas, o jo pasekmė - nepakankamas embriono ir vaisiaus aprūpinimas maisto medžiagomis. Mitybos nepakankamumas išlieka svarbia problema šiuolaikinėje visuomenėje. To priežastys gali būti įvairios: liekno kūno grožio standartas, gyvenimas ekonomiškai neišsivysčiusiose šalyse ar karo zonose bei religiniai papročiai. Daugėja tyrimų, nagrinėjančių motinų mitybos įtaką palikuonių antropometriniais rodikliais, įvairių organų sistemų medžiagų apykaitos reguliacijos pokyčiams, rečiau tiriami energinių resursų stokos lemti vidaus organų struktūros ir funkcijos pakitimai. O histomorfologiniai tyrimai orientuojasi į vidaus organų parenchimos pakitimus.

Šio tyrimo metu dėmesys buvo atkreiptas į vidaus organų stromos jungiamąjį audinį ir galimus jo lokalizacijos, dydžio, apimties pakitimus. Kadangi stroma nėra tik pasyvi konstrukcija, ji aktyviai reguliuoja audinių homeostazę, tarpląstelinį signalizavimą, imuninius ir regeneracinius procesus, todėl jos pakitimai taip pat galėtų būti svarbūs įvairių ligų išsivystymo prielaidų paieškoje.

Tyrimo tikslas ir uždaviniai

Šio tyrimo tikslas yra įvertinti motininių žiurkių nepakankamos mitybos iki vaikingumo bei iki ir per vaikingumą ir pirmosios kartos palikuonių vidaus organų (kasos, kepenų ir skydliaukės) stromos pakitimų sąsajas. Uždaviniai: histologiniuose preparatuose išmatuoti ir įvertinti pirmosios palikuonių kartos kasos, kepenų ir skydliaukės stromos jungiamojo audinio, limfocitinės infiltracijos plotų ir riebalinių ląstelių dydžio pakitimus, gautus duomenis palyginti tarp tiriamųjų grupių ir tarp lyčių.

Tyrimo metodai

Naudojantis CellSens programine įranga, buvo mikroskopuojami histologiniai pirmosios kartos žiurkių palikuonių kontrolinės grupės (kurių motinos maitintos normaliai) ir eksperimentinių grupių - pirmosios (kurių motinų mityba buvo apribota iki vaikingumo) ir antrosios (kurių motinų mityba buvo apribota iki vaikingumo ir visą vaikingumo laikotarpį) - kasos, kepenų ir skydliaukės mikropreparatai ir juose išmatuoti stromos jungiamojo audinio, limfocitinės infiltracijos plotų ir riebalinių ląstelių dydžio pakitimai. Duomenys palyginti tarp tiriamųjų grupių ir lyčių.

Tyrimo rezultatai

Visose liaukose nustatytas didesnis jungiamojo audinio kiekis abiejose eksperimentinėse grupėse. Kasoje ir skydliaukėje limfocitinės infiltracijos plotai abiejų eksperimentinių grupių

palikuonių, o kepenyse antrosios eksperimentinės grupės buvo didesnės nei kontrolinės grupės palikuonių. Maisto ribotų motinų palikuonių kasoje riebalinės ląstelės buvo mažesnės, skydliaukėje - didesnės nei bado nepatyrusių motinų palikuonių, kepenų stromoje riebalinių ląstelių nerasta. Ryškiausi stromos pakitimai stebėti antrojoje eksperimentinėje grupėje. Dauguma stromos pakitimų stebėti vyriškos lyties palikuonių liaukose.

Išvados

Motinų mitybos nepakankamumas turi ryšį su palikuonių kasos, kepenų ir skydliaukės stromos pakitimais. Stromos pakitimų pobūdį gali lemti motinų mitybos nepakankamumo trukmė ir laikas. Motinų mitybos apribojimui jautresni vyriškos lyties individai.

SUMMARY

Background

Fetal programming is a concept based on the idea that various environmental factors before birth can lead to developmental abnormalities in the fetus and increase the risk of developing various chronic diseases at any stage of life. One such factor may be maternal malnutrition, which results in an inadequate supply of nutrients to the embryo and fetus. Malnutrition remains a significant problem in modern society. The causes can vary: the beauty standard of a slim body, living in economically underdeveloped countries or war zones, and religious customs. There is a growing amount of research examining the influence of maternal nutrition on the anthropometric indicators of offspring, changes in the regulation of metabolism in various organ systems, and, less frequently, changes in the structure and function of internal organs caused by a lack of energy resources. Histomorphological studies, meanwhile, focus on changes in the parenchyma of internal organs.

This study was focused on the connective tissue of the internal organ stroma and potential changes in its location, size, and volume. Since the stroma is not merely a passive structure, it actively regulates tissue homeostasis, intercellular signaling, and immune and regenerative processes, therefore, changes in the stroma could also be important in identifying the underlying causes of various diseases.

Aim and Objectives

The purpose of this study is to evaluate the interface between malnutrition in maternal rats prior to and prior - during gestation and changes in the stroma of the internal organs (pancreas, liver, and thyroid gland) of first-generation offspring. Objectives: to measure and evaluate changes in the connective tissue of the stroma, areas of lymphocytic infiltration, and the size of adipocytes in the

pancreas, liver, and thyroid gland of the first-generation offspring in microscope slides, to compare the obtained data between the study groups and between the sexes.

Methods

Using CellSens software, microscope slides of the first-generation rat offspring from the control group (whose mothers were fed a normal diet) and the experimental groups - the first (whose mothers' diets were restricted prior to pregnancy) and the second (whose mothers' diets were restricted until pregnancy and throughout the entire gestation period) - pancreas, liver, and thyroid gland were examined, and changes in the areas of stromal connective tissue, lymphocytic infiltration, and fat cell size were measured. The data was compared between the study groups and by sex.

Results

An increased amount of connective tissue was observed in all glands in both experimental groups. Areas of lymphocytic infiltration in the pancreas and thyroid gland were larger in the offspring of both experimental groups, while in the liver, they were larger in the offspring of the second experimental group than in those of the control group. In the pancreas of offspring of food-restricted mothers, fat cells were smaller, while in the thyroid gland they were larger than in the offspring of mothers who had not experienced starvation, no fat cells were found in the liver stroma. The most pronounced stromal changes were observed in the second experimental group. Most stromal changes were observed in the glands of male offspring.

Conclusions

Maternal malnutrition is associated with changes in the stroma of the pancreas, liver, and thyroid gland in offspring. The nature of stromal changes may be determined by the duration and timing of maternal nutritional deficiency. Male individuals are more sensitive to maternal nutritional restriction.

2. ĮVADAS

2.1. Darbo aktualumas

Sveika, subalansuota, pilnavertė mityba yra būtinas geros sveikatos komponentas. Tačiau mitybos nepakankamumas išlieka svarbia problema šiuolaikinėje visuomenėje: vis dar gajus yra liekno kūno „kultas“, badauja ekonomiškai neišsivysčiusių šalių ir karo zonų gyventojai, kai kuriose religinėse bendruomenėse badaujama dėl religinių įsitikinimų ir papročių. Pastaraisiais dešimtmečiais daugėja hipotezių, jas nagrinėjančių tyrimų apie motinos mitybos sąsajas su palikuonių ligomis, tokiomis kaip antsvoris, cukrinis diabetas, kardiovaskulinės ligos ir kt. Yra

įrodymų, kad būtent motinų mitybos nepakankamumas per nėštumą gali lemti palikuonių medžiagų apykaitos pokyčius, kadangi ankstyvaisiais gemalo ir vaisiaus raidos laikotarpiais naujai auganti gyvybė yra labai jautri aplinkos veiksniams ir labai priklauso nuo motinos medžiagų apykaitos išteklių būklės. Poreikį išsamiai nagrinėti nepakankamos motinos mitybos ir jos įtaką palikuonių sveikatos būklei skatina antvorio ir kitų metabolinių ligų pandemijos plitimas visuomenėje. Šiuo tyrimu siekiama ištirti, ar nepakankama motinos mityba gali turėti ryšį su palikuonių vidaus organų stromos pokyčiais, kokie pokyčiai įvyksta ir ar jie susiję su motinos nepilnavertiškos mitybos trukme.

2.2. Darbo naujumas

Motinų badavimas, kaip vienas iš epigenetinių raidą programuojančių veiksnių, daro įtaką palikuonių augimui, sveikatos būklei, vidaus organų struktūrai ir funkcijai. Dauguma mokslinių literatūros šaltinių, nagrinėjančių šią temą, orientuojasi į vidaus organų parenchimos pakitimus. Duomenys apie vidaus organų stromos pakitimus yra labai skurdūs ir fragmentiški. Šio tyrimo metu dėmesys buvo atkreiptas į stromos skaidulinį jungiamąjį audinį ir jame esančias riebalines ląsteles ir jų galimus lokalizacijos, dydžio, apimties pakitimus.

Dauguma atliktų mokslinių tyrimų nagrinėja per nėštumą mitybos deficitą patyrusių motinų palikuonių pokyčius, bet trūksta duomenų, kaip kinta tokių palikuonių sveikata, kai jų motinos badauja ne tik nėštumo metu, bet ir iki jo. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad ir iki nėštumo badavusių motinų palikuonių kepenų, kasos ir skydliaukės stromoje gali būti stebimi pokyčiai.

Motinų nepakankamos mitybos pasekmės palikuonims gali pasireikšti ne tik po gimimo, bet ir tolesniuose raidos tarpsniuose. Šio eksperimento žiurkės buvo 20-ties mėnesių amžiaus, o daugumoje literatūroje minimų eksperimentų gyvūnai – jaunesni. Todėl galime daryti prielaidą, kad gauti rezultatai atskleidžia ir amžinius pakitimus, atsirandančius augimo programavimo kontekste.

Kitose mokslinėse publikacijose nebuvo gilinamasi į stromos, kaip tyrimo objekto, pokyčius, jie nebuvo lyginami skirtingose palikuonių grupėse. Taip pat šis tyrimas skiriasi nuo kitų savo metodika - žiurkių palikuonių preparatuose išmatuoti vidaus organų stromos ir jos komponentų dydžiai bei plotai.

2.3. Darbo tikslas ir uždaviniai

Tikslas: Įvertinti motininių žiurkių nepakankamos mitybos iki vaikingumo bei iki ir per vaikingumą ir pirmosios kartos palikuonių vidaus organų (kasos, kepenų ir skydliaukės) stromos pakitimų sąsajas.

Uždaviniai:

1. Histopatologiniuose preparatuose išmatuoti ir įvertinti kontrolinės grupės žiurkių (kurių motinos maitintos normaliai) ir eksperimentinių grupių žiurkių (kurių motinų mityba buvo apribota) pirmosios kartos palikuonių liaukų - kasos, kepenų ir skydliaukės - stromos jungiamojo audinio, limfocitinės infiltracijos plotų ir riebalinių ląstelių dydžio pakitimus.
2. Palyginti palikuonių kasos, kepenų ir skydliaukės stromos pakitimus tarp tiriamųjų grupių.
3. Palyginti kasos, kepenų ir skydliaukės stromos pakitimus tarp lyčių.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Motinų mitybos nepakankamumas

Sveika mityba yra būtinas geros sveikatos komponentas. 2022 metų Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, net 2,5 milijardo suaugusiųjų populiacijos turi antvorį, tuo tarpu 390 milijonų jų yra nepakankamo svorio (1). Jungtinėje Karalystėje atlikto duomenų analizės tyrimo rezultatai atskleidė, kad nuo 1990 iki 2022 metų suaugusiųjų nutukimas pasaulyje išaugo daugiau nei dvigubai, o paauglių tarpe - keturis kartus (2). Pandeminis antsvorio ir lėtinių neinfekcinių ligų, tokių kaip II tipo cukrinis diabetas, širdies ir kraujagyslių ligos, plitimas jau stebimas daugelį metų ir yra vienas iš nerimą keliančių pavojų visuomenės sveikatai. Moksliniuose tyrimuose dažnai šių reiškinių etiologija yra siejama su nesubalansuota mityba, fizinio krūvio stoka ar paveldimumu, tačiau tai nėra vienintelės antsvorio ir neinfekcinių ligų gausėjimo prielaidos. Ne visada gyvenimo būdas ir genetinė predispozicija paaiškina svorio didėjimą suaugusiame amžiuje, todėl priežasčių paieškoje reikėtų kreipti dėmesį ir į tarpinį komponentą - *in utero* laikotarpį ir kaip aplinkos poveikis, pavyzdžiui, motinos mityba, galėtų paveikti organizmo raidą ir tolimesnį gyvenimą. Daugėja tyrimų, kad būtent nepakankama motinos mityba yra susijusi su palikuonių didesniu maisto medžiagų suvartojimu bei nutukimu suaugus.

Šiomis dienomis, kai socialiniai tinklai yra tapę labai didele kasdienybės dalimi, pasiduoti kitų propaguojamoms idėjoms ypač lengva. „Tobulas“, t.y. lieknas ar net išsekęs, kūnas socialiniuose

tinkluose dažnai yra giriamas, o didelei daliai jaunų merginų tapo siekiamybe, kas dažnai lemia nepasitenkinimą savo išvaizda ir intensyvias pastangas lieknėti. Korėjoje buvo apskaičiuota, kad 49,5 proc. gimnazijos mokinių mano turintys atsvorį, o Kinijoje 59,43proc. iš tyrime dalyvavusių 6-17 metų amžiaus vaikų taiko įvairias priemones lieknėti ar palaikyti svorį (3,4). Deja, tačiau kūno įvaidžio problemos itin dažnos paauglėms, kurių svoris net nesiekia normos ribų.

Yra žinoma, kad moterys ir merginos dažniau renkasi koreguoti savo mitybą, o ne fizinio aktyvumo lygį. Drastiškos dietos gali lemti organizmo išsekimą, maistinių medžiagų trūkumą, valgymo sutrikimus (*anorexia nervosa*, *bulimia nervosa* ir kt.), didina anemijos, dehidratacijos, dismenorėjos riziką (5). Vis dėlto, kai nėra kliniškai nustatytų valgymo sutrikimų požymių, nepakankamai besimaitinančių moterų sveikata retai tiriama. Stebima tendencija, kad mažesnio kūno masės indekso (KMI) moterims gimsta mažo svorio vaikai, didesnė jų pirmalaikės mirties rizika, dažniau serga lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis suaugusiame amžiuje (6).

Evoliuciškai taip susiklostė, kad žmogaus organizmas (ir daugelio kitų žinduolių) didžiąją dalį reprodukcijai būtinų energijos atsargų sukaupia dar prieš motinos pastojimą. Jeigu vaisiaus pilnavertiškai raidai trūksta energinių išteklių, tai motinos atsargos, sukauptos riebalų pavidalu, šį trūkumą iki tam tikro lygio gali kompensuoti. Motinos riebalų atsargos veikia kaip tam tikra garantija, ji palaiko pusiausvyrą tarp motinos ir vaisiaus energijos šaltinių, kad abiejų medžiagų apykaitos vyktų sklandžiai. Problemos dažniausiai pasireiškia tada, kai motinos metabolinis pajėgumas nėra pakankamas vaisiaus fiziologiniams poreikiams patenkinti. Jungtinės Karalystės Profesorius J. C. K. Wells savo knygoje pateikė „motinos kapitalo“ koncepciją - motinos organizmas ir aplinka yra resursai, turintys įtaką palikuonio raidai (7). Į šiuos resursus jis įtraukė motinos kūno apimtį bei riebalų atsargas, mitybą, sveikatos būklę, socioekonominę padėtį, socialinius ir aplinkos išteklius. Taigi, kai motinos kapitalas, turėjęs aprūpinti palikuonį būtiniausiais resursais, yra žemas, vaisiaus organizmas kaip įmanoma bando prisitaikyti ir gimsta mažo svorio. Nedidelis motinos mitybos ribojimas dažniausiai nelemia vaisiaus medžiagų apykaitos pokyčių, taip nutinka kai motinos organizmas ilgą laiką yra alinamas dietų, pernelyg intensyvios fizinės veiklos, badaujama. Kai motinos organizmas yra išsekintas ir neturi pakankamai atsargų, ji visų pirma turi užtikrinti savo gerbūvį ir iš savęs „skolintis“ gali labai ribotai.

Apibendrinant, mokslo pasaulyje vis labiau kreipiamas dėmesys į perinatalinį palikuonių raidos laikotarpį, tiriant šių laikų visuomenėje plintančių antsvorio, lėtinių neinfekcinių ligų morbidiskumą. Adekvati motinos mityba ir palanki sveikatos bei fizinė būklė turi reikšmę ne tik pačiai motinai, bet ir labai svarbi vaiko gerbūvio užtikrinimui. Ilgalaikė nepakankama motinos mityba lemia nepakankamus motinos energinius išteklius, kurie reikšmingi naujos gyvybės vystymuisi, todėl būtina užtikrinti optimalų maisto medžiagų kiekį motinai ne tik per nėštumą, bet ir ypač iki nėštumo.

3.2. Augimo programavimas ir “taupusis fenotipas”

Mokslinės studijos, išsamiai nagrinėjančios ryšį tarp motinos gerbūvio prieš ir per nėštumą ir vaisiaus ligų suaugusiame amžiuje, yra pakankamai naujos. Tačiau jau seniai pastebėta, kad motinos sveikata (ligos, hormoniniai pokyčiai, gyvenimo būdas, mityba) yra ypatingai svarbi ne tik nėštumo metu ar po gimimo, bet ir palikuonio tolimesniam gyvenimui. Į motinos mitybos ir palikuonio ryšį pirmasis detaliau gilintis pradėjo britų mokslininkas D. J. Barker, pasiūlęs hipotezę, kad nepakankama motinos mityba gali turėti ilgalaikį poveikį palikuonio kardiovaskulinei sistemai, polinkį į cukrinį diabetą, nutukimą (8). Ši teorija vėliau (1995 m.) buvo pavadinta “Barker’io hipoteze”. Jis pastebėjo, kad palikuonys, kurių motinų mityba buvo deficitinė, gimsta mažesnio ūgio ir svorio, vadinasi vaisiaus augimas sulėtėja, adaptuojasi prie maisto išteklių trūkumo- įjungiamas “tausojimo” režimas. Organizmas yra lyg “užprogramuojamas” taupyti gaunamas maisto medžiagas, tokiu būdu ruošdamasis išgyventi nepritekliaus sąlygomis (9,10). *In utero* vaisius išmoka kuo daugiau kaupti, kad būtų labiau pasiruošęs tikėtina “bado” situacijai po gimimo. Toks vaisiaus organizmo adaptacinis atsakas į aplinkos veiksnius, reguliuojant medžiagų apykaitos procesus su ilgalaikėmis pasekmėmis, vadinamas augimo programavimu (angl. *developmental programming*).

Programavimas yra apibūdinamas kaip pokyčių visuma, kai stimulus paveikia kritiniu laikotarpiu, todėl turi ilgalaikį ar visą gyvenimą trunkantį poveikį (11). Perinataliniu vystymosi laikotarpiu skirtingi vaisiaus organizmo audiniai ir organai vystosi nevienodu greičiu, jie pereina “kritinius” vystymosi periodus, kuomet ląstelių dalijimasis vyksta intensyviausiai (10). Jeigu stimulus- aplinkos veiksniai *in utero*- ilgą laiką veikia audinius kritiniu jų vystymosi laikotarpiu, atsiranda ilgalaikiai padariniai - lėtinės ligos ir nutukimas suaugusiame amžiuje. Tokį augimo programavimo paaiškinimą siūlo sveikatos ir ligų raidos hipotezė (angl. *developmental origins of health and disease, DOHaD*), tapusi Barker’io hipotezės papildymu.

Tai, kad mažas gimimo svoris siejasi su vaiko sveikatą ne tik ankstyvuoju gyvenimo laikotarpiu, bet ir turi ryšį su antsvoriu ir lėtinių neinfekcinių ligų išsivystymu suaugus, grindžia ir kitos studijos. Didžiojoje Britanijoje buvo atliktas kohortinis tyrimas, kuriame analizuoti virš 270 tūkstančių dalyvių duomenys, siekiant nustatyti, kaip gimimo svoris yra susijęs su kardiovaskulinių ligų išsivystymo rizika vėlesniame amžiuje (12). Tyrimo rezultatai parodė, kad tų dalyvių, kurių gimimo svoris buvo mažas (<2,5kg), kardiovaskulinių įvykių (miokardo infarkto, insulto ir koronarinių širdies ligų) atsiradimo rizika buvo 23 proc. didesnė nei gimusių normalaus svorio (2,5-4,0 kg). Kita Lietuvoje atlikta studija tyrė mažo gimimo svorio vaikų antropometrinius rodiklius iki šešerių metų ir lygino juos su normalaus svorio vaikais (13). Pastebėta, kad pirmaisiais gyvenimo metais mažesnio KMI vaikai auga statistiškai reikšmingai greičiau ir turi polinkį į centrinio tipo riebalų pasiskirstymą. Tokia tendencija leidžia numanyti, kad *in utero* patyręs maisto medžiagų stygių

vaisiaus organizmas įjungia „taupymo režimą“ ir jame išlieka ir po gimimo, intensyviau kaupdamas gaunamas maisto medžiagas riebaliniame audinyje, lyg bijodamas pasikartojimo perinataliniame laikotarpyje patirto „bado“. Šis organizmo ypatumas, kuris gali išsivystyti kaip augimo programavimo pasėkmė dėl ribotos motinos mitybos, mokslo pasaulyje įgavo „taupiojo fenotipo“ pavadinimą. Nors ši ypatybė yra evoliuciškai naudinga išgyvenimui ir reprodukcijai, tačiau šiuolaikinėje modernėjančioje visuomenėje, kur mityba dažnu atveju yra perteklinė, individo „bado“ prognozė neišsipildo ir energinių išteklių kaupimas tampa netgi atvirkščiai- žalingas.

Mitybos nepakankamumas išlieka svarbia problema šiuolaikinėje visuomenėje. To priežastys gali būti įvairios: jau minėtas išlikęs liekno kūno sudėjimo grožio standartas, gyvenimas ekonomiškai neišsivysčiusiose šalyse ar karo zonose bei religiniai papročiai. Vienas tokių papročių - Ramadano tipo pasninkas, kurio metu Islamą išpažįstantieji Šventojo Ramadano mėnesį atsisako maisto ir gėrimų kasdien nuo aušros iki saulėlydžio (14). Nors nėščios moterys yra išimtis ir joms leidžiama nepasninkauti, daugelis vis dėlto atsisako nesilaikyti papročių. Neadekvati mityba nėštumo metu gali lemti palikuonių didesnę sergamumą hipertenzija, cukriniu diabetu bei kitomis ligomis suaugus. Kadangi Ramadano mėnuo gali įvykti bet kuriuo nėštumo laikotarpiu, deficitinė mityba gali įvairiai paveikti vaisiaus raidą, organogenezę ir tiesiogiai bei netiesiogiai prisidėti prie įvairių ligų patogenezė. Skurdžiomis gyvenimo sąlygomis, pavyzdžiui, bado aplinkybėmis, taupusis fenotipas yra vienas iš organizmo adaptacinių ypatumų, kuris turėtų individui padėti išgyventi. Sveikatos problemos atsiranda tada, kai sutrinka pusiausvyra tarp perinatalinio ir postnatalinio laikotarpių energinių išteklių- palikuonis, kurio raida paveikta nepilnavertiškos motinos mitybos, gimęs arba gyvenimo eigoje susiduria su energiniu pertekliumi (15). Atlikta įvairių studijų, iliustruojančių šio energinio disonanso pasėkmes. Vienas pirmųjų kohortinių tyrimų dėl nepakankamos motinos mitybos *in utero* padarinių atliktas Nyderlanduose, kur Antrojo pasaulinio karo metu, Vokietijai nustojus tiekti maisto produktus, žmonės ištiko žiemos badmetis (angl. *Dutch Hunger Winter*) (16). Studija retrospektyviai tyrė ir lygino individus, gimusius prieš, per ir po stygiaus laikotarpio (1945-1946 m.), kai motinos per dieną suvartodavo vidutiniškai 750-1000 kilokalorijų. Nustatyta, kad individams, kurių motinos badavo nėštumo metu, dažniau būdinga gliukozės netolerancija, hipertenzija ir nutukimas, lyginant su bado išvengusių motinų vaikais. Kito panašaus tyrimo dalyviai, kurių motinos išgyveno didį Kinijos badą (angl. *Chinese Great Famine* 1959-1961m.), taip pat turėjo didesnę hipertenzijos ir nutukimo riziką (17). Svarbu tai, kad ši studija taip pat tyrė dalyvių mitybą gyvenimo eigoje. Suaugusieji, kurie *in utero* patyrė drastišką maisto medžiagų trūkumą, turėjo didesnius glikemijos rodiklius nei tie, kurie trūkumo nepatyrė, o tiems, kurių mityba buvo artimesnė „vakarietiškai“, nustatyti dar didesni gliukozės rodikliai kraujyje. Šis tyrimas aiškiai parodė ne tik vaisiaus raidos medžiagų apykaitos pokyčių ilgalaikes pasėkmes, bet ir tai, kad sveikatos sutrikimus

dar labiau paaštrina aplinkos pokyčiai, pavyzdžiui, perėjimas nuo tradicinės mitybos prie vakarietiškos, kai energijos šaltinių perteklius dar didesnis.

Šių laikų visuomenėje svorio augimo problema itin aktuali visame pasaulyje, kadangi intensyvūs pokyčiai pasiekia net išlaikiusias tradicinį gyvenimo būdą bendruomenes. Jau anksčiau minėtos istorinės nepakankamos mitybos patirtys, karai, spartėjanti migracija, urbanizacija, vis labiau plintantis sėdimas gyvenimo būdas bei didelio kaloringumo maisto racionas parodo, kaip svarbu gilintis į šių pokyčių ir lėtinių sveikatos sutrikimų sąsajas, todėl taupiojo fenotipo koncepcija sulaukia vis daugiau mokslininkų dėmesio. Lėtinių ligų paplitimas auga tiek aukšto pragyvenimo lygio šalyse, tiek žemo-vidutinio, kur socioekonominės sąlygos sparčiai gerėja (18). Antsvorį turinčių vaikų ir paauglių dalis besivystančiose šalyse pakilo nuo 4 iki 18% laikotarpyje tarp 1975 ir 2016 m. (19). Medžiagų apykaitos pokyčiai ypač ryškūs tų emigravusių gyventojų, kurie besivystančiose šalyse gyveno nepritekliaus sąlygomis ir emigravo į išsivysčiusias šalis. Manoma, kad dėl pagerėjusių gyvenimo sąlygų, mitybos pokyčių, emigrantų gretose labiau būdingas antsvoris bei nutukimas, lyginant su kilmės šalies populiacija (20). Tyrimai rodo, kad naujai atvykę į aukštesnio pragyvenimo lygio šalį (pvz., Jungtines Amerikos Valstijas) emigrantai dažniau būna geresnės sveikatos būklės nei vietiniai gyventojai, tačiau jų sveikata po truputį prastėja ilgiau pagyvenus ir prisitaikius prie svečios šalies gyvenimo būdo (21). Azijos amerikiečių antra ir trečia kartos turi didesnę riziką sirgti lėtinėmis ligomis nei pirmos kartos emigrantai, gimę ne valstijose. Yra nemažai kitų studijų, atskleidžiančių migracijos neigiamą poveikį ateities kartų sveikatai, kuris autorių dažnai apibūdinamas kaip akultūrizacija- individo adaptacija prie svetimos aplinkos, kai jis nėra „pritaikytas“ prie perteklinės energinės pusiausvyros gyvenimo būdo.

Apibendrinant, antsvorio ir su juo susijusių lėtinių ligų didėjančio paplitimo nepaaiškina tik mityba ir gyvenimo būdas, todėl mokslininkų vienas iš susidomėjimo objektų tapo ankstyvieji raidos veiksniai, galintys paveikti individo sveikatos būklę. D. J. Barker vienas pirmųjų rado ryšį tarp nepalankios motinos mitybos ir palikuonio augimo bei ligų suaugus. Sveikatos ir ligų raidos hipotezė plačiau paaiškino šį ryšį pristačius augimo programavimo idėją. Maisto medžiagų trūkumo aplinkybėmis vaisius „išmoksta“ jį taupyti ir efektyviai naudoti, įgydamas taupųjį fenotipą. Susidūrus su aplinkos pokyčiais ir teigiama energinės pusiausvyros gyvensena, palikuonis, išmokęs kaupti gaunamus resursus, greičiau priauga svorio. Visuomenėje nuolat vyksta pokyčiai, kurie galėtų būti susiję su pandeminiu antsvorio paplitimu, o augimo programavimo ir taupiojo fenotipo koncepcijos galėtų prisidėti prie šio ryšio nagrinėjimo, tačiau dar daug lieka neišaiškinta.

3.3. Atsigriebimo fenomenas

Maistinių medžiagų trūkumas vaisiaus raidos kritiniu laikotarpiu veikia kaip stresorius, skatinantis organizmą adaptuotis, išmokti „taupyti“ ir pasiruošti galimam nepritekliui po gimimo. Jau ankstesniuose skyriuose buvo minėta, kad individai, perinataliai augę metabolinio streso aplinkybėmis, dažniausiai gimsta mažesnio svorio ir ūgio. Atlikta daug tyrimų, kurių rezultatai rodo, kad nors ir gimę mažesni, šie palikuonys, patekę į teigiamos energinės pusiausvyros aplinką (mityba tampa pakankama), greičiau priauga svorio ir ilganiui net pralenkia bendraamžius, kurių motinų mityba nėštumo metu buvo pakankama (22). Stebėdami šį reiškinį, 1963m. mokslininkai A. Prader, J. Tanner ir G. von Harnack pasiūlė „augimo atsigriebimo“ (angl. *catch-up growth*) terminą (23). Augimo atsigriebimas apibūdinamas kaip padidėjusi augimo sparta, viršijanti pagal lytį ir amžių nustatytas statistines normos ribas. Autoriai pastebėjo, kad atsigriebimo fenomenas dažniausiai įvyksta tada, kai dirgiklis (liga, hormonų disfunkcija, mitybos trūkumas) paveikia organizmo raidą ir augimo greitį, o pašalinus dirgiklį, organizmas bando pasivyti numatytą augimo trajektoriją. Taigi, skurdžiomis sąlygomis augęs palikuonis gimsta mažesnio svorio, tačiau postnataliai gaudamas pakankamą maistinių medžiagų kiekį, netrukus atgauna trūkstamą svorį. Įprastai mažo gimimo svorio palikuonys sparčiausiai auga per pirmus 12 mėnesių po gimimo ir normos rodiklius pasiekia dviejų metų amžiaus (24). Spartesnis augimas apima ne tik individo ūgį ir svorį, bet ir kūno kompoziciją. Atsigriebimo fenomeną patyrę palikuonys dažniau būna nutukę suaugusiame amžuje, o riebalų kaupimas būdingiausias juosmens srityje (centrinio tipo nutukimas) (25).

Hiperinsulinemija - dar vienas požymis, dažnai būdingas atsigriebimo fenomenui. Svorį „atsigriebti“ linkę individai yra „užprogramuoti“ kaupti ir taupyti energinius resursus, todėl jiems tipiškos didelės kūno riebalų atsargos. Literatūroje nemažai yra duomenų apie ilgą laikotarpį badavusiųjų medžiagų apykaitos pokyčius ir energijos taupymą. Mitybos restrikciją patyręs organizmas išmoka kuo mažiau išnaudoti energijos ir sumažinti metabolinį aktyvumą audiniuose, slopindamas termogenezę. Tuo pačiu skatinama tolimesnė lipogenezė gliukozę nukreipiant iš griaučių raumenų į riebalinį audinį (26). Termogenezės slopinimas raumenyse reiškia mažesnę gliukozės panaudojimą ir energijos išskyrimą, kas lemia kompensacinę hiperinsulinemiją. Hiperinsulinemija, kartu su insulino rezistencija, išlieka palikuonims augant ir gali tapti lėtinių neinfekcinių ligų atsiradimo veiksniais (27).

Nors įvairūs duomenų šaltiniai teigia, kad *in utero* deficito sąlygomis augęs vaisius po gimimo turi didesnę antsvorio ir nutukimo riziką, atliktų tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiai. Stebėjimas „atsigriebimo fenomeno“ pasekmių įvairiose šalyse paskatino kelti hipotezes, kad palikuonis postnataliai turi susidurti su antsvorio rizikos veiksniais sparčiam svorio priaugimui. Jeigu individas ir toliau gyvens nepritekliaus sąlygomis, didelė tikimybė, kad užaugęs jis neturės antsvorio. Šią

prielaidą pagrindžia Pietų Afrikoje atlikto kohortinio tyrimo rezultatai. Tyrimo autoriai stebėjo palikuonis nuo gimimo iki 23 metų amžiaus, periodiškai matuojant antropometrinius rodiklius (KMI, galūnių ilgį, juosmens apimtį), riebalų bei raumenų mases, siekiant šiuos duomenis palyginti tarp mitybos trūkumo ir optimaliomis sąlygomis gimusių individų (28). Rezultatai neparodė statistiškai reikšmingo ryšio tarp badą *in utero* patyrusių ir antsvorio bei didesnės riebalų masės. Atvirkščiai, šie palikuonys dažniau turėjo mažesnę ūgį ir raumeninę masę. Autoriai spėjo, kad mitybos nepritekliui tęsiantis toliau po gimimo skatinamas baltymų panaudojimas raumenyse reikiamam energijos kiekiui gauti. Tačiau net ir tais atvejais, kai „atsigriebimo fenomenas“ nepasireiškia, stebima didesnė lėtinių ligų rizika suaugusiame amžiuje. Anksčiau minėto Kinijos badmečio tyrimo dalyviams, net ir neturintiems antsvorio, buvo stebimas jautrumo insulinui sumažėjimas ir hiperglikemija. O tų, kurių mityba buvo kaloriškai turtingesnė, diabeto atsiradimo rizika buvo dar didesnė (29).

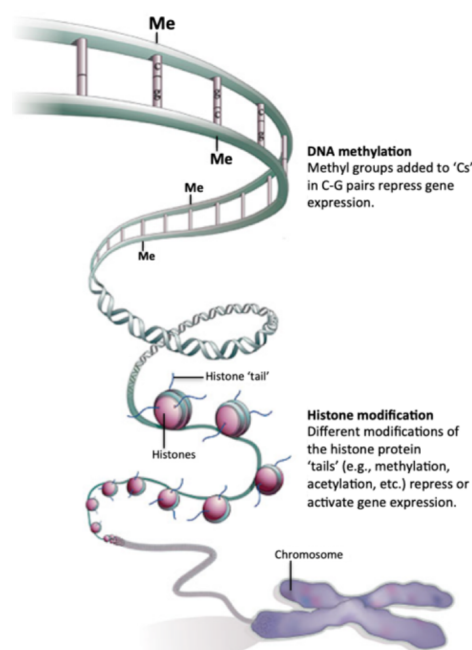
Vadinasi, nepaisiant gyvenimo būdo po gimimo, nepakankama motinos mityba ir mažas gimimo svoris yra predisponuojantys veiksniai lėtinių ligų atsiradimui, tačiau vien jų nepakanka. Šių susirgimų patogenezei dažniausiai vis vien reikalingi „tipiniai“ rizikos veiksniai- fizinio aktyvumo stoka bei didelis kasdienis suvartojamų kalorijų kiekis. Organizmas, dar perinataliniu laikotarpiu „užprogramuotas“ taupyti energines medžiagas, susiduria su pasikeitusios aplinkos iššūkiais, o adaptaciniams procesams nesugebėjus su jais susidoroti, ilgainiui išsivysto ligos.

3.4. Epigenetikos vaidmuo

Mokslinėje literatūroje vis dažniau minima, jog skurdi perinatalinė aplinka gali inicijuoti epigenetinius mechanizmus, darančius įtaką kardiovaskulinei sistemai, metaboliniams procesams bei svorio reguliacijai, taip programuodama organizmo adaptacines reakcijas (15). Dar praeitame amžiuje buvo nustatyta, kad organizmo fenotipą lemia ne tik paveldimas komponentas- genai, kuris yra lyg įrašyta programa, apibrėžianti augimą ir raidą, bet ir aplinkos veiksniai, gebantys keisti tos programos išpildymą. Fenotipo plastiškumas yra kiekvienai rūšiai būdingas gebėjimas keisti fenotipo raišką priklausomai nuo aplinkos sąlygų (30). Žinduoliams, tame tarpe ir žmonėms, motinų vaidmuo palikuonių gebėjimui adaptuotis prie aplinkos sąlygų yra ypač reikšmingas. Organizmas augimo bei raidos metu gali prisitaikyti prie nepalankių sąlygų – net ir esant maisto trūkumui, jis optimizuoja energijos panaudojimą ir skatina atsargų kaupimą (31). Naujausi tyrimai rodo, kad šios adaptacinės reakcijos gali būti perduodamos ir vėlesnėms kartoms (32). Esant žalingiems aplinkos veiksniams, organizmas aktyvuoja adaptacines reakcijas – ląstelės išsaugo patirto streso „patyrimą“ ir perduoda jį dukterinėms ląstelėms, taip užtikrindamos funkcinį prisitaikymą ir išlikimą. Vis dėlto tokia biologinė strategija turi ilgalaikių pasekmių: nors ji padeda užtikrinti ankstyvą išgyvenimą ir normalią raidą, vėlesniais gyvenimo metais gali didinti lėtinių neinfekcinių ligų riziką.

Aplinkos veiksniai gali įtakoti fenotipą keičiant genų raiškos- epigenetinius mechanizmus (33). Epigenetikos terminas apibūdina procesą, sukeliantį pokyčius genų ekspresijoje, kurie yra paveldimi, bet nekoduojami nukleotidų sekoje. Taigi, fenotipas yra genomo, nekoduojamų sekų bei esamos ir praeities kartų aplinkos poveikio išdava. Nors atlikta daug tyrimų šioje srityje, tikslūs epigenomo paveldimumo mechanizmai nėra konkrečiai žinomi. Epigenetiniai mechanizmai veikia keičiant chromatino išdėstymą ir verčiant tam tikras sekas labiau prieinamas transkripcijos iniciacijai arba atvirkščiai. Daugiausiai ištirtinėtas yra DNR metilinimo mechanizmas - metilo grupės įterpimas tarp citozino ir guanino transkripcijos promotorių galuose (Pav.1). Šios srities metilinimas dažniausiai transkripcijos procesą slopina, o hipometilinimas - aktyvuoja. Vėliau pakitusi DNR replikuojasi, ląstelės dalijasi. Atrodytų, kad epigenomo pokyčiai neturėtų būti perduodami kitoms kartoms, kadangi jie įvyksta intronų, t.y. ne koduojančių DNR segmentų, sudėtyje, kurie yra išpjaujami ir nedalyvauja baltymo sintezėje, tačiau dalis informacijos lieka ir gali būti perduodama ląstelių replikacijos metu. Ankstyvuojų vaisiaus raidos laikotarpiu įvairūs žalingi veiksniai (maisto medžiagų trūkumas, stresas, infekcijos, vaistai, ligos), kuriuos patyrė motinos, gali veikti DNR metilinimą (ar veikti kitais mechanizmais) ir perdavimą kitoms kartoms (34).

Eukariotinių organizmų genomas pasižymi dideliu plastiškumu ir gali prisitaikyti prie įvairių aplinkos veiksnių per epigenetinius genų raiškos pokyčius, kurie kartais išlieka net keliose palikuonių kartose. Tokie pokyčiai gali padidinti organizmo jautrumą įprastoms aplinkos sąlygoms. Pavyzdžiui, jei vaisiaus laikotarpiu patiriamas maistinių medžiagų trūkumas, vėliau, esant teigiamai energijos pusiausvyrai, suaugęs asmuo gali būti labiau linkęs į greitesnį svorio augimą (35). Fenotipo ir genų ekspresijos paveldimi pokyčiai, atsirandantys dėl riboto maisto prieinamumo, yra adaptacinė strategija, leidžianti organizmui efektyviau naudoti ir kaupti maistines medžiagas. Šios epigenetinės modifikacijos mažina natūralios atrankos poveikį: genų veikla nėra eliminuojama, o koreguojama pagal aplinkos sąlygas, ir ši informacija gali būti perduodama palikuonims. Tačiau moderniaame sėsliame gyvenimo būde tokie apsauginiai mechanizmai gali turėti daugiau žalingų nei išlikimą palaikančių padarinių suaugusiam individui.



Pav. 1 DNR metilinimo mechanizmo schema (36)

3.5. Augimo programavimo padariniai hormoniniame lygyje

Anksčiau buvo aptarta, kad motinos mitybos nepakankamumas gali būti prielaida vaisiaus polinkiui sirgti medžiagų apykaitos ligomis. Per epigenetinius mechanizmus nepalankūs aplinkos veiksniai gali paveikti vaisiaus augimą, organizmo metabolinius ir savireguliacijos procesus, dėl to, įvairių autorių nuomone, didėja antsvorio, cukrinio diabeto, hipertenzijos ir kitų neinfekcinių lėtinių ligų atsiradimo rizika.

Maistinių medžiagų trūkumas dažnai lemia vaisiaus augimo sulėtėjimą. Energinių resursų kiekis ir vaisiaus svoris koreliuoja su į insuliną panašaus augimo faktoriaus 1 (IGF-1) koncentracija, todėl ilgalaikė šių resursų stoka įtakoja IGF-1 sintezės sumažėjimą (37). Vaisiaus serumo IGF-1 koncentracija labiausiai padidėja trečio nėštumo trimestro metu, kai vaisiaus svoris auga sparčiausiai. Sumažėjęs IGF-1 kiekis skatina augimo hormono sintezę hipofizėje per neigiamąjį grįžtamąjį ryšį, tačiau hormono poveikis nukreipiamas ne į augimą, o į medžiagų apykaitos homeostazės palaikymą. Tokiu atveju skatinama lipolizė, laisvųjų riebalų rūgščių sekrecija, slopinamas gliukozės panaudojimas raumenyse (38).

Per paskutinius kelis dešimtmečius atlikta daug tyrimų, ieškančių ryšio tarp insulino apykaitos sutrikimų ir deficitinės mitybos *in utero*, ir kurių atspirties tašku tapo „taupiojo fenotipo“ hipotezė. Tanzanijoje buvo atlikta studija, tirianti 7-14 metų vaikų, kurių motinų mityba buvo nepakankama, insulino koncentracija po gliukozės tolerancijos testo (39). Tyrimo metu nustatytas ryšys, tarp perinatalinio „bado“, mažo gimimo svorio ir sutrikusios insulino sekrecijos,

ypač berniukų. Kasos β -ląstelių funkcijos nepakankamumas ir periferinė insulino rezistencija laikomi pagrindiniais cukrinio diabeto „sukėlėjais“ (40). Gliukozės homeostazės palaikymas yra itin svarbus organizmo prisitaikymui prie nuolatinio mitybos trūkumo. Esant mitybos restrikcijai, vaisius gliukozės gauna per mažai, todėl inicijuojami adaptaciniai metaboliniai procesai, galintys aprūpinti jautriausius hipoglikemijai organus. Siekiant palaikyti optimalų gliukozės kiekį, kepenyse skatinama gliukoneogenezė, kasoje sumažėja insulino sekrecija, audinių jautrumas jam bei gliukozės patekimas į audinius (38). Nepakankama motinos mityba sukelia vaisiaus statybinių medžiagų - baltymų - deficitą, kuris sutrikdo normalų kasos vystymąsi, stebimas mažesnis kasos dydis, vaskuliarizacija, mažesnės Langerhanso salelės, β -ląstelių kiekis. Ilgainiui, postnataliniu laikotarpiu padidėjus suvartojamam gliukozės kiekiui, kasos β -ląstelės nesugeba patenkinti insulino poreikio, kas gali paskatinti diabeto atsiradimą (41).

Be insulino yra ir kitų hormonų, kurių apykaitos pokyčiai gali skatinti svorio augimą ir lėtinių ligų vystymąsi suaugusiame amžiuje. Svarbų vaidmenį svorio reguliacijoje hormoniniame lygyje ir energijos homeostazėje atlieka riebaliniame audinyje gaminamas leptinas. Nustatyta, kad leptino funkcijos sutrikimas ar receptorių trūkumas lemia graužikų ir žmonių didelio laipsnio nutukimą, o pakaitinė terapija leptinu tiems, kuriems hormono trūksta, pilnai atkuria energijos pusiausvyrą organizme (42). Dažniausiai leptinas yra siejamas su sotumo jausmu, todėl paprastai apibūdinamas kaip „sotumo hormonas“, tačiau leptinas pasižymi platesniu fiziologiniu poveikiu. Leptinas praneša centrinei nervų sistemai apie energinių resursų lygius organizme ir inicijuoja adaptacinius procesus. Taigi, leptino pagrindinė funkcija yra ne išvengti energijos pertekliaus (pranešant apie sotumą), o informuoti apie jos trūkumą ir palaikyti pakankamas atsargas riebaliniame audinyje (43). Tyrime su nutukusiais graužikais buvo nagrinėjimas leptino poveikis jų svoriui, suleidžiant hormono ir tokiu būdu didinant jo koncentraciją kraujyje. Rezultatai parodė, kad papildomas leptino kiekis organizme padėjo graužikų svorį sumažinti 50 proc. Tačiau remiantis kitais tyrimais, nutukę žmonės jau turi didelę leptino koncentraciją kraujyje, kuri koreliuoja su riebalinio audinio mase (44). Kuo didesnės riebalų sankaupos, tuo daugiau sintetinama leptino, kuris turėtų slopinti apetitą, tačiau esant aukštam leptino kiekiui, jo signalizacija ir funkcija silpnėja – išsivysto CNS rezistencija leptinui (42). Dėl „bado“ *in utero* leptino sekrecija, atrodytų, turėtų būti slopinama, tačiau leptinas reikalingas pogumburio ir hipofizės stimuliacijai, siekiant išlaikyti aukštą kortizolio ir augimo hormono lygį, kad būtų užtikrintas energinių išteklių tiekimas audiniams per lipolizės ir gliukoneogenezės procesus (38). Po gimimo, išlikus aukštam leptino kiekiui, sumažėja jautrumas jam, o tai galėtų būti vienas iš antsvorio ir su juo susijusių ligų patogenezės veiksnių.

3.6. Pokyčiai palikuonių vidaus organuose

Literatūroje apie motinos mitybos nepakankamumo įtaką vaisiaus metaboliniams procesams ir sąsają su lėtinių ligų vystymusi vėlesniame amžiuje rašoma pakankamai dažnai. Tačiau labai mažai dėmesio skiriama tam, kaip *in utero* aplinkos veiksniai galėtų įtakoti vaisiaus audinių morfogenezę, ir, ar tai turi ilgalaikį poveikį audinių struktūrai suaugus. Yra atlikta įvairių tyrimų apie perinataliniu laikotarpiu maistinių medžiagų trūkumą patyrusių individų skirtingų organų sistemų funkcijas, kadangi jas galima išmatuoti įvairiais šiuolaikiniais diagnostiniais metodais. Audinių struktūrų tyrimai dėl metodinių ir etinių problemų dažniausiai atliekami su laboratoriniais gyvūnais, todėl jie yra reti ir riboti, o tie, kurie yra atlikti, orientuoti į parenchiminių ląstelių pokyčius.

Augimo programavimo srityje buvo atlikti plaučių, kasos, skydliaukės, skeleto sistemos, riebalinio audinio ir reprodukcinės sistemos tyrimai, nagrinėjantys motinų apribotos mitybos lemtus pokyčius. Visų pirma svarbu paminėti, kad maistinių medžiagų trūkumas *in utero* lemia ne tik mažą palikuonių gimimo svorį, bet ir įvairių organų, pavyzdžiui, plaučių, mažesnį svorį ir lėtesnį brendimą (45). Tiriant gyvūnų, paveiktų mitybos trūkumo, plaučius, pastebėtas mažesnis alveolių kiekis bei kraujagyslių tankis, storesnės pertvaros, pakitusios alveolių II tipo ląstelės, kas lemia sutrikusią surfaktanto sintezę. Vaisiui besivystant mitybiškai skurdžioje aplinkoje ribotas maisto medžiagų kiekis prioriteto tvarka daugiau paskirstomas gyvybiškai svarbiems organams – smegenims, širdžiai, o kituose organuose (liaukose, skeleto raumenyse, riebaliniame audinyje) energijos suvartojimas sumažėja (15). Energinių resursų stoka paveikia miogeninių pirmtakų proliferaciją, o tai lemia mažesnį raumeninių skaidulų kiekį raumenyse (46). Vaisiaus riebaliniame audinyje dėl gliukozės panaudojimo perskirstymo bei padidėjusios gliukokortikoidų koncentracijos kraujyje, suaktyvėja termogenezė, adipogenezė bei lipogenezė, kas lemia riebalinių ląstelių hipertrofiją ir lokalų uždegimą (daugiau apie riebalinį audinį bus rašoma tolesniame skyriuje) (47). Reprodukcinės sistemos tyrimų rezultatai parodė reikšmingus histomorfologinius skirtumus tarp kontrolės ir ribotos mitybos palikuonių grupių (48). Patelių, kurių raida buvo paveikta motinų nepakankamos mitybos, antrinių ir tretinių folikulų skersmenys kiaušidėse ir endometrinio liaukų skaičius gimdoje buvo mažesnis. Tuo tarpu patinams būdingos mažesnės sėklidės, jose pastebėtas mažesnis Sertolio ląstelių ir vingiuotųjų sėklinių vamzdelių skaičius.

Motinų, kurios patyrė maisto stygių per nėštumą, palikuonių vidaus organų parenchimoje sutrikdoma ląstelių architektūra, atsiranda histopatologiniai pokyčiai. Ypač jautriai į tokius aplinkos pokyčius reaguoja palikuonių liaukos (kasa, kepenys, skydliaukė). Nustatyta, kad mažo baltymų kiekio dieta nėštumo metu sutrikdo normalų palikuonių kasos vystymąsi ir audinių jautrumą insulinui. Gimusiems palikuonims buvo stebimas mažesnis kasos dydis, kasos parenchimoje sutrikusi vaskuliarizacija, mažesnės ir retesnės Langerhanso salelės, mažesnės kasos β ląstelės, sulėtėjusi jų

proliferacija ir sutrikusi insulino sekrecija (49,50). Naudojant eksperimentinius modelius su laboratoriniais gyvūnais ir detaliau nagrinėjant badavusių motinų palikuonių kepenis, buvo pastebėta, kad pakinta kepenų architektūra ir atsiranda histopatologiniai pokyčiai, būdingi nealkoholinei suriebėjusių kepenų ligai (51). Mokslininkų grupė, tyrusi skydliaukės pokyčius, padarė išvadą, kad neoptimalios aplinkos sąlygos perinataliniu laikotarpiu veikia skydliaukės brendimą ir suaugusiame amžiuje gali būti reikšmingas etiopatogenetinis veiksnys metabolinių ligų išsivystymui, įskaitant ir skydliaukės disfunkciją (52,53). Palikuonių skydliaukėje aptinkami sumažėję folikulai ir tirocitai bei mažesnis prisipildymas koloidu. Taip pat stebima ženkliai mažesnė skydliaukės masė, nustatoma žemesnė skydliaukės hormonų koncentracija plazmoje ir jodo kiekis skydliaukėje (54).

Kai kurių tyrimų duomenimis, moteriškos ir vyriškos lyties palikuonys nevienodai reaguoja į motinos maisto nepriteklių nėštumo metu. Šių tyrimų rezultatai parodė, kad vyriškos lyties palikuonių organizmas yra labilesnis, jų raida ir augimas *in utero* yra greitesnis, tačiau susidūrę su nepalankiais veiksniais, jie yra labiau pažeidžiami, turi mažesnę adaptacinę potencialą, didesnę augimo sulėtėjimo ir perinatalinio mirtingumo riziką (55). Tuo tarpu moteriškos lyties palikuonys geba labiau prisitaikyti, maisto medžiagų restrikcijos sukelti pokyčiai yra kuklesni. Lietuvoje atliktoje studijoje su eksperimentinėmis žiurkėms buvo nustatyta, kad antros kartos moteriškos lyties palikuonys tik pirmą mėnesį po gimimo skyrėsi nuo kontrolės grupės, o vėliau jokių pokyčių nepastebėta, o vyriškos lyties antros kartos palikuonių organizmų pokyčiai išryškėjo vėlesniame amžiuje: didesnis kūno svoris, insulino jautrumo sutrikimai, adipocitų hipertrofija, didesnė kardiovaskulinių ligų rizika, leptino rezistentiškumas (56). Kito tyrimo rezultatai teigė, kad, esant energinių resursų trūkumui, kepenyse išryškėja lytinis dimorfizmas, aktyvuojami lyčiai specifiški gliukoneogenezės keliai, siekiant palaikyti gliukozės homeostazę. Vyriškos lyties palikuonims medžiagų apykaitos pokyčiai kepenyse buvo ryškesni, todėl jų metabolinio sindromo išsivystymo rizika suaugusiame amžiuje yra didesnė (57).

Apibendrinant, nemažai tyrimų teigia, kad motinos mitybos nepakankamumas turi įtakos palikuonių organų struktūriniais bei funkciniais pokyčiams, kurie gali lemti ateities ligų išsivystymą. Šių pokyčių supratimas histomorfologiniame lygyje gali padėti detaliau gilintis į augimo programavimą, suprasti jo veikimo mechanizmus ir padarinius. Tačiau dauguma šių tyrimų dėmesį skiria organų parenchiminio ląstelių pakitimams ir nepilnai atspindi motinų badavimo padarinius, kadangi organų sudėtyje yra kitų struktūrų, kaip, pavyzdžiui, stroma, kuri yra reikšminga audinių funkcijos ir homeostazės palaikymui.

3.7. Pokyčiai visceralinėje stromoje

Stroma - heterogeninė jungiamojo audinio ląstelių visuma, kuri sudaro kiekvieno organo infrastruktūrą (58). Vidaus organų (visceralinė) stroma yra vidaus organų audinių struktūrinis ir reguliacinis komponentas, sudarytas iš ekstraląstelinio matrikso, kraujagyslių, nervų bei limfagyslių tinklo ir įvairių ląstelių populiacijų: fibroblastų, pericitų, mezenchiminių stromos ląstelių ir kt. Šios ląstelės sudaro organų „griaučius“ ir sukuria mikroaplinką, kurioje funkcionuoja parenchiminės ląstelės. Svarbu pažymėti, kad stroma nėra tik pasyvi konstrukcija, bet ji aktyviai reguliuoja audinių homeostazę, tarpląstelinį signalizavimą, imuninius ir regeneracinius procesus. Remiantis anksčiau minėta sveikatos ir ligų raidos teorija (DOHaD), stroma vis labiau pripažįstama kaip pagrindinis vaisiaus augimo programavimo tarpininkas, kuris vaisiaus perinatalinio laikotarpio aplinkos signalus, įskaitant motinos mitybą, paverčia ilgalaikiais organų struktūros ir funkcijos pokyčiais (59).

Vidaus organų stromos audinių pagrindinė kilmė yra embriono mezenchima – multipotentinių ląstelių populiacija (60). Mezenchiminės ląstelės kyla iš visų trijų gemalinių lapelių (endodermos, mezodermos ir ektodermos) ir yra įvairių stromos bei jungiamojo audinio ląstelių tipų pirmtakės. Organogenezės metu šios ląstelės diferencijuojasi į fibroblastus, kraujagyslių sienelių ląsteles ir kitas stromos ląsteles, tuo pačiu metu gaminant ekstraląstelinį matriksą, kuris formuoja audinių architektūrą ir padeda perduoti signalus tarp parenchimos ląstelių (61). Ši dinamiška stromos ir parenchimos sąveika yra būtina tinkamam organų formavimuisi ir funkcijos brendimui.

Nepakankama motinos mityba kritiniais vaisiaus vystymosi laikotarpiais gali sutrikdyti normalią stromos raidą. Mezenchiminėms ląstelėms būdingas plastiškumas, todėl aplinkos veiksniai (maistinių medžiagų trūkumas) gali paveikti jų proliferaciją, diferenciaciją ir specializaciją, galimai dėl hormonų funkcijų pokyčių ir epigenetinių mechanizmų modifikacijų, nors tai dar nėra aiškiai ištirta (62). Mitybos sutrikimai *in utero* gali lemti stromos ląstelių disfunkciją: pakitusią ekstraląstelinio matrikso sudėtį, sutrikusią stromos ir epitelio sąveiką bei ilgalaikius audinių mikroaplinkos pokyčius, bet konkretus poveikis nėra išaiškintas. Fibroblastai, stromos riebalinės ląstelės ir mezenchiminės kamieninės ląstelės dėl didelio proliferacijos potencialo yra itin jautrūs prieinamų energinių išteklių kiekiui. Manoma, kad jų stoka slopina fibroblastų, kurie sintetina ekstraląstelinę medžiagą, proliferaciją ir diferenciaciją, o tai gali paveikti jungiamojo audinio formavimąsi ir gebėjimą regeneruoti (63). Mezenchiminės stromos ląstelės turi potencialą diferencijuoti į kitas ląsteles, tame tarpe ir riebalines ląsteles, todėl, remiantis „taupiojo fenotipo“ ir „atsigriebimo fenomeno“ teorijomis, galima kelti hipotezę, kad perinataliai badą patyrusio vaisiaus organuose vėlesniame amžiuje gali būti ne tik didesnės riebalinio audinio atsargos, bet ir didesnis riebalinių ląstelių skaičius ir dydis įvairių organų stromoje (64,65). Taip pat yra duomenų, kad mitybos restrikcija vaisiui besivystant gali sukelti nuolatinę lėtinio uždegimo būklę audinių stromoje.

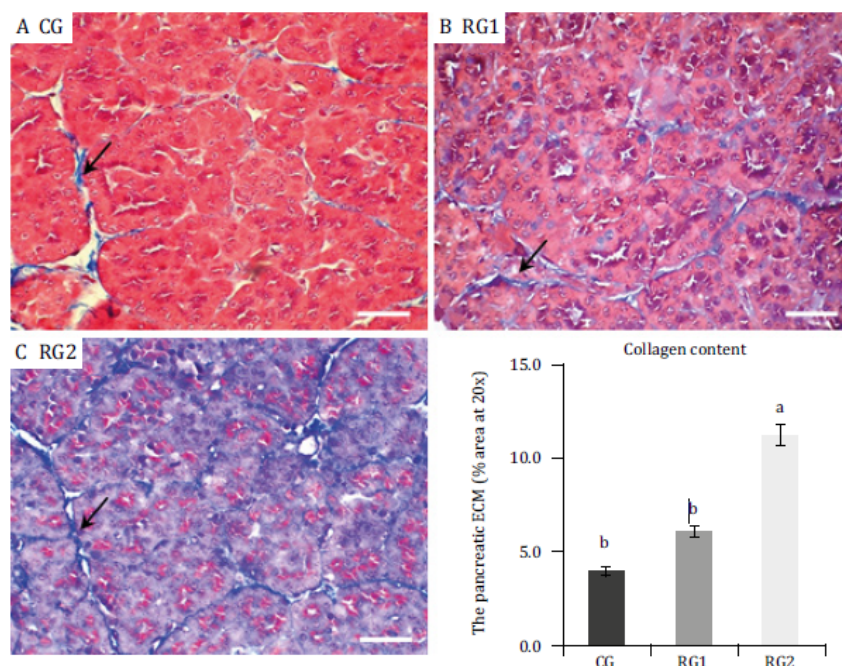
Tai pasireiškia padidėjusia makrofagų migracija į audinius ir prouždegiminių citokinų, tokių kaip TNF- α ir IL-6, ekspresija audiniuose (66).

Palikuonių, kurių motinų mityba nėštumo metu buvo apribota, konkrečių organų stromos pokyčių tyrimai yra labai negausūs, nors tokių metaboliškai svarbių organų kaip kasa, kepenys ir skydliaukė stromos pokyčių ištyrimas galėtų padėti geriau suprasti metabolinių ligų išsivystymo prielaidas. Nors specifiniai kasos tyrimai, tiesiogiai kiekybiškai vertinantys jungiamojo audinio pakitimus, atliekami rečiau nei tyrimai, matuojantys endokrinines kasos beta ląsteles ar egzokrinocitus, yra žinoma, kad nepakankama motinos mityba gali keisti palikuonių kasos bendrą jungiamojo audinio struktūrą. Kai kurie tyrimai su eksperimentiniais gyvūnais rodo, kad nepakankamas maistinių medžiagų kiekis vaisiaus raidos metu gali padidinti skaidulinio jungiamojo audinio kiekį kasoje kaip atsakas į stresą (šiuo atveju badą), tokiu būdu sumažinant endokrininių ir egzokrininių ląstelių funkcinę erdvę (67). Energinių resursų trūkumas veikia kaip dirgiklis, kuris skatina kolageno skreciją, siekiant išsaugoti audinių vientisumą, o kolagenas yra vienas iš pagrindinių fibrozės patogenezę lemiančių veiksnių. Zi Y. ir bendraautorių tyrime nustatyta, kad nepakankama motinos mityba lemia III tipo kolageno kasoje padidėjimą eksperimentinėse avių palikuonių grupėse, kurių motinų mityba buvo apribota (Pav.2). Taip pat tyrimo rezultatai parodė I ir III tipo kolageno santykio pokytį, kas rodo III tipo kolageno gamybos vaisiaus kasoje didesnę jautrumą motinos nepakankamai mitybai nei I tipo kolageno (Pav. 3).

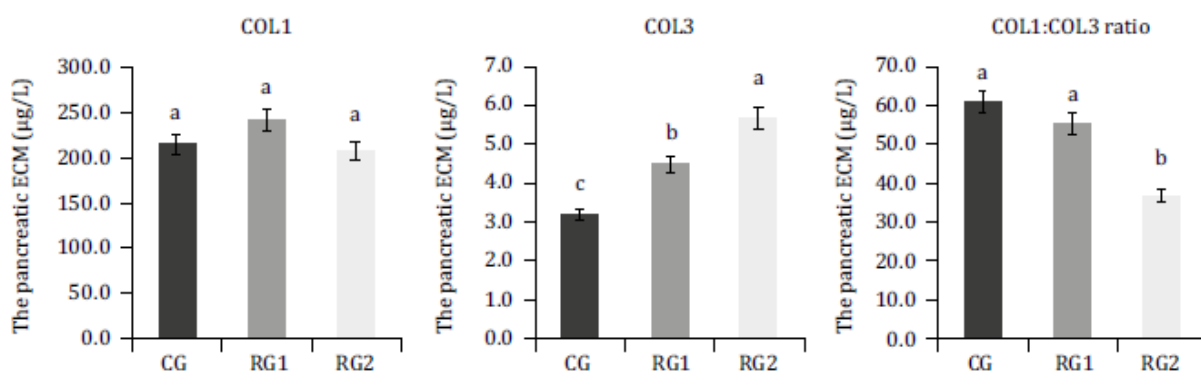
Negausūs mokslinės literatūros šaltiniai atskleidė, kad apribota motinos mityba gali lemti ne tik kepenų parenchimos, bet ir stromos pakitimus. Barata L.A. ir kt. duomenimis, žiurkių motinų, nėštumo ir laktacijos metu maitintų mažesniu baltymų kiekiu, palikuonių kepenyse aptikta daugiau jungiamojo audinio kolageninių ir retikulinių skaidulų bei limfocitinės infiltracijos židinių lyginant su kontroline grupe (68) (Pav.4). Remiantis šio tyrimo rezultatais, galima teigti, kad motinos maistinių medžiagų ribojimas lemia vaisiaus kepenyse „taupųjį fenotipą“, pakeičiant struktūrinius komponentus, tokius kaip jungiamasis audinys, ir užtikrinant vaisiaus išgyvenamumą. O tai gali lemti kepenų fibrozę ir metabolinę disfunkciją, kuri suaugusiame amžiuje gali virsti nealkoholine kepenų suriebėjimo liga. Kitas tyrimas nustatė motinos riboto baltymų kiekio mitybos sukeltus palikuonių skirtumus tarp lyčių (69). Tyrėjai nustatė, kad palikuonių kepenyse daugėja kolageno skaidulų ir mažėja retikulinių skaidulų. Patinams šie pakitimai yra ryškesni nei patelėms, o tai gali turėti ilgalaikį poveikį patinų kepenų ir sistemei sveikatai.

Moksliniai straipsniai, nagrinėjantys badavusių motinų palikuonių skydliaukės pokyčius, orientuojasi į folikulų ir tirocitų pakitimus, bet ne į stromos morfometrinius tyrimus. Vieira A.L.S. ir kt. be parenchimos pokyčių pastebėjo ir palikuonių skydliaukės stromos pakitimus (70). Jų duomenimis, palikuonių, kurių motinos badavo, skydliaukėje yra sumažėjęs jungiamojo audinio kolageno kiekis, nors kasoje ir kepenyse jis buvo padidėjęs (Pav.5)

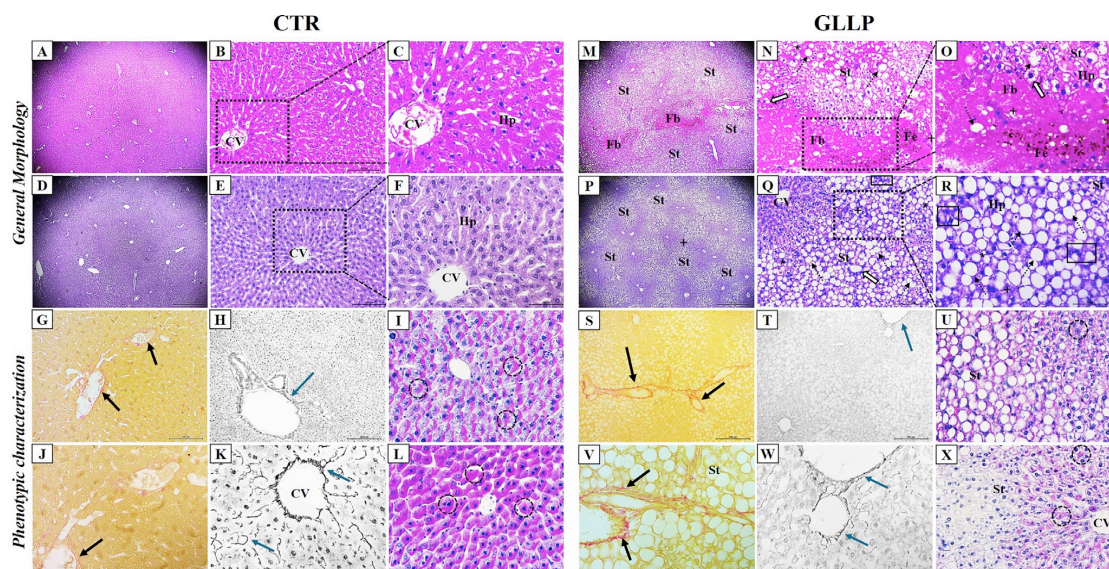
Vis dėlto, tyrimų, analizuojančių nepakankamos mitybos poveikį audiniams ir jų struktūroms, ypač stromos, vaisiaus raidos laikotarpiu, labai trūksta. Daugelis studijų kreipia dėmesį į metabolinius pokyčius organizme, kurie galėtų turėti įtakos suaugusiojo ligų patogenezei. Besivystančio vaisiaus, paveikto nepalankių mitybinių sąlygų, histomorfologinė analizė atliekama ir aprašoma retai, todėl teiginiai apie audinių pokyčius yra hipotetinio lygio. Tikslus ištyrimas galėtų padėti geriau suprasti, kokią vaidmenį aplinkos veiksniai nėštumo metu atlieka dramatiškame lėtinių ligų pandemijos plitime.



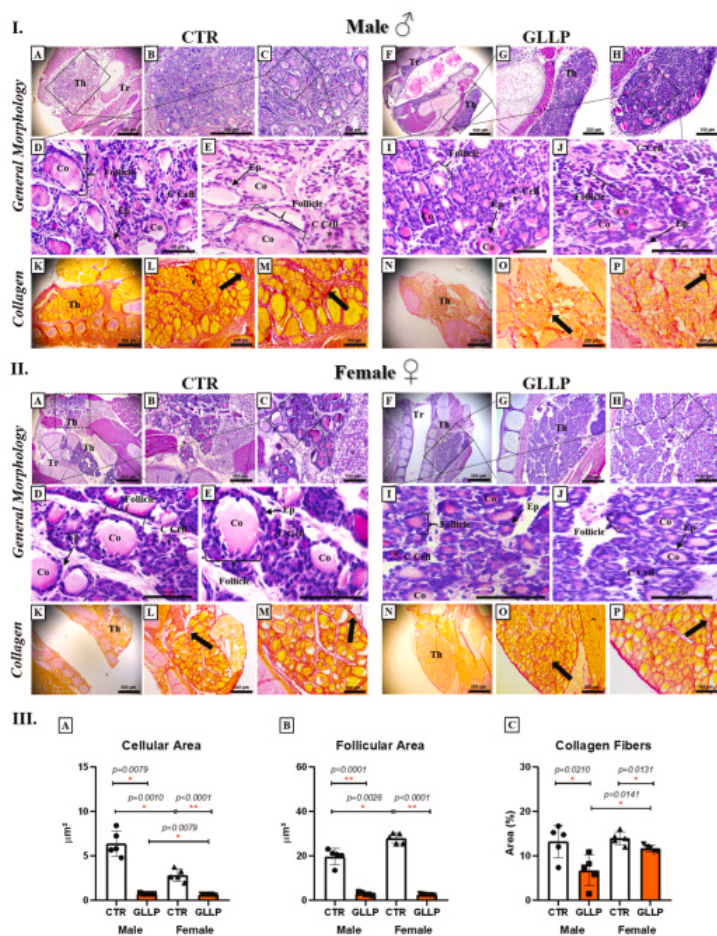
Pav. 2 Motinų mitybos nepakankamumo ir palikuonių kasos kolageno skaidulų kiekio sąsajos. Rodyklės rodo kolageno skaidulas. CG – kontrolė, RG1 ir RG2 – eksperimentinės grupės. Mason'o dažymas kolagenio skaidulų išryškinimui. 20x padidinimas. Brūkšnys: 100µm. (67)



Pav. 3 I ir II tipo kolageno pokyčiai palikuonių kasoje. COL1 – I tipo kolagenas, COL3 – III tipo kolagenas. CG – kontrolė, RG1 ir RG2 – eksperimentinės grupės (67)



Pav. 4 Reprezentatyvūs kontrolinių patelių (CTR), ir patelių, kurioms nėštumo ir laktacijos metu buvo apriboti baltymai (GLLP), palikuonių kepenų audinio vaizdai laktacijos pabaigoje. Reprezentatyvios kepenų struktūros: St (steatozė), Fb (fibrozė), juodos rodyklės rodo makrovezikulinės steatozės židinius, kvadratai rodo hepatocitų hipertrofiją, kolageno skaidulos pažymėtos juodomis rodyklėmis, tinklinės skaidulos pažymėtos mėlynomis rodyklėmis (68).



Pav. 5 Hematoksilinu ir eozinu (I ir II A-J) dažyti palikuonių skydliaukių mėginiai, skirti folikulų ir tirocitų tyrimui. Pikisirijumi (I ir II K-P) dažyti palikuonių skydliaukių mėginiai, skirti jungiamojo audinio kolageninių skaidulų tyrimui. CTR – kontrolinė grupė, GLLP – eksperimentinė grupė. IIIA – tirocitų plotas, IIIB – folikulų plotas, IIIC – kolageno sakidulų kiekis. Didelės rodyklės rodo kolageno skaidulas pertvarose ir stromoje tarp folikulų (70)

3.8. Riebalinio audinio epigenetiniai pokyčiai

Jau minėta ankstesniuose skyriuose, kad žmogaus organizmas pre-, peri- ir postnataliai priklauso nuo įvairių vidinių ir išorinių veiksnių ir jiems kintant, keičiasi ir pats organizmas tiek funkcija, tiek morfologija įvairiais lygmenimis: nuo genų raiškos iki organų. Riebalinis audinys yra labiausiai plastiškas iš visų žmogaus audinių- jo kiekis ir pasiskirstymas priklauso ne tik nuo lyties, bet ir nuo amžiaus, gyvenamosios vietos, aplinkos sąlygų, gyvenimo būdo, mitybos, kitų paveldėtų ar epigenetinių veiksnių (71,72). Riebalinis audinys yra labai reikalingas ir turi daug privalumų, tokių kaip energijos palaikymas, izoliacija ir termogenezė, svarbus medžiagų apykaitai, imuninei ir reprodukcinėms sistemoms. Nėštumo metu šis audinys užtikrina sklandžią naujagimio raidą, laktaciją (73). Tačiau perteklinis riebalinio audinio kiekis (nutukimo atveju) yra žalingas ir yra susijęs su įvairių metabolinių sutrikimų ir lėtinių neinfekcinių ligų išsivystymo rizika. Kai yra viršijamos ląstelių lipidų kaupimo galimybės, tuomet audinys tampa mažiau plastiškas, tolesnis jo vešėjimas tampa „toksiškas“. Tęsiant perteklinės energinės vertės maisto vartojimą, trikdomi riebalinio audinio metaboliniai procesai, skatinamas lėtinis audinio uždegimas, kuris siejasi su insulino rezistentiškumu, kardiovaskulinių ligų rizika, paties riebalinio audinio fibroze ir plitimu ektochinėse vietose (daugiausiai visceralinių riebalų) (74). Riebalinis audinys didėja hipertrofijos ar hiperplazijos būdais. Hiperplazijos (ląstelių gausėjimo) būdas yra laikomas sveikesnis, nes ląstelės yra nepertempiamos ir metaboliškai mažiau „agresyvios“, o hipertrofijos (ląstelių didėjimo) dominavimas audinyje reiškia, kad nutukimas gali pasiekti grėsmingą sveikatai lygį (75). Kokiu būdu bus kaupiamas riebalinis audinys priklauso tiek nuo paveldėtų, tiek nuo išorinių veiksnių. Aplinkos sąlygos *in utero* ir po gimimo turi įtakos vaisiaus augimo programavimui ir gali sietis su riebalinio audinio kaupimo sutrikimais ir negebėjimu susidoroti su perteklinės energinės vertės mityba suaugusiame amžiuje.

Šiais laikais nutukimas yra kaip niekad aktuali visuomenės sveikatos problema, kuri skatina pasaulio mokslininkus nagrinėti visuomenėje vykstančių pokyčių (migracijos, urbanizacijos, sėslaus gyvenimo būdo, mažo fizinio aktyvumo, gausaus kaloringo maisto vartojimo) poveikį žmogaus organizmui ir jo riebaliniam audiniui. Moksliniai tyrimai apie riebalinį audinį jau pakankamai seniai yra vykdomi, sukurtos įvairios šio audinio evoliucinę raidą aiškinančios teorijos bei toliau keliamos naujos hipotezės. Viena šių teorijų - „taupiojo genotipo“ (angl. *“thrifty” gene*) teorija, kurią paskelbė James V. Neel 1962m. (76). Pagal šią teoriją žmogaus organizmas turi genus, kurie skatina kaupti riebalinį audinį, nes ankstesniais žmogaus evoliucijos laikotarpiais tai padėjo išgyventi maisto stygių ilgesnį laiko tarpą. Kadangi dažnas šiandieninis žmogus gyvena kaloriškai perteklinėmis sąlygomis, šie genai skatintų ne išgyvenamumą, o nutukimo plitimą visuomenėje. Kita teorija yra ankstesniuose skyriuose detaliau aptarta D. J. Barker pasiūlyta „taupiojo fenotipo“ hipotezė, kuri skelbia, kad motinoms nepakankamai maitinantis vaisiaus organizmas yra „užprogramuojamas“ taupyti maisto medžiagas. Ši teorija yra labai populiari, atlikta daug įvairių tyrimų, kurie ją pagrindžia, ji nuolat

papildoma naujomis hipotezėmis. Lietuvoje taip pat yra vykdomi tyrimai augimo programavimo srityje, kurie remiasi „taupiojo fenotipo“ hipoteze (56,77–79). Šie tyrimai patvirtina, kad deficitinė motinos mityba turi įtakos palikuonių polinkiui tukti net iki antros kartos, net jeigu po gimimo jie maitinasi pakankamai, o jų organų pokyčiai rodo „pastangas“ išvengti galimo bado ir palaikyti gyvybiškai svarbias funkcijas.

Naujausia hipotezė apie riebalinį audinį paskelbta tik prieš kelis metus gerai žinomo šios srities mokslininko J. C. K. Wells 2023m. ir pavadinta „gudriojo genotipo“ (angl. „*crafty*“ *genotype*) hipoteze (80). Ši teorija pabrėžia riebalinio audinio fenotipinį plastiškumą ir gebėjimą atsižvelgti ir greitai bei optimaliai reaguoti į kintančias aplinkos sąlygas, organizmo poreikius, kas rodo audinio „gudrumą“. Ankstesnėse teorijose riebalinio audinio kaupimo mechanizmai buvo laikomi pastoviais, o riebalinis audinys- pasyvia energinių resursų sankaupa. Ši teorija gilinasi į riebalinio audinio dinamiškumą, kaupimo atrankos poligeninį profilį, adipocitų fenotipo priklausimą nuo daugelio alelių. Vadinasi, nutukę žmonės nėra vienodai metaboliškai „nesveiki“, jų bendra būklė priklauso nuo daug veiksnių- lyties, amžiaus, populiacijos ir kt. Tolimesni tyrimai, paremti šia teorija, galėtų paaiškinti, kodėl riebalinis audinys „elgiasi“ skirtingai esant skirtingoms situacijoms. Pavyzdžiui, 2024m. žurnale „Nature“ buvo paskelbta, kad riebalų ląstelės turi „nutukimo atmintį“ dėl epigenetinių pokyčių (81). Epigenetinių nutukimo mechanizmų nagrinėjimas būtų labai svarbi riebalinio audinio ateities tyrimų kryptis.

3.9. Griaucių ruožuotųjų raumenų stromos tyrimai

Šiek tiek daugiau duomenų mokslinėje literatūroje yra apie griaučių raumenų strominę dalį, kurioje gali kauptis riebalinės ląstelės. Nustatyta, kad riebalinis audinys raumenyse kaupiasi dėl tarpraumeninių riebalų ląstelių (adipocitų) hiperplazijos ir hipertrofijos. Kita vertus, tarpraumeniniai fibroblastai yra pagrindiniai jungiamojo audinio formavimosi šaltiniai. Įdomu tai, kad raumenų ląstelės, adipocitai ir fibroblastai embriono vystymosi metu yra gaunami iš bendro mezenchiminių pirmtakų telkinio. Ankstyvosiose embriono stadijose dalis pirmtakų ląstelių prisijungia prie miogeninės linijos, o nemiogeninės ląstelės tampa adipofibrogeninėmis ląstelėmis. Šios miogeninės ląstelės intensyviai proliferuoja ir toliau vystosi į raumenų skaidulas bei satelitines ląsteles, o adipofibrogeninės ląstelės sudaro strominę-kraujagyslinę raumenų dalį, kurioje yra raumeniniai adipocitai ir fibroblastai. Motinos mityba ir kiti aplinkos veiksniai turi įtakos ląstelių pirmtakių proliferacijai ir diferenciacijai, o tai programuoja palikuonių raumenų augimą ir riebalų vystymąsi (82).

Kaip jau buvo anksčiau minėta, vaisiaus vystymosi metu svarbiausi organai ir audiniai, tokie kaip smegenys ir širdis, turi didesnę maistinių medžiagų paskirstymo prioritetą, palyginti su griaučių

raumenimis ir riebaliniu audiniu. Dėl to motinos maistinių medžiagų trūkumas pirmiausia veikia griaučių raumenų ir riebalinio audinio vystymąsi. Vaisiaus raumenų vystymasis daugiausia vyksta ankstyvuojų ir viduriniu nėštumo laikotarpiu, o motinos maistinių medžiagų ribojimas stabdo miogeninių ląstelių proliferaciją ir formavimąsi, todėl sumažėja raumenų skaidulų kiekis. Kita vertus, raumenų skaidulų formavimasis iš esmės sustoja vėlyvuojų nėštumo laikotarpiu, tada maistinių medžiagų ribojimas neturi įtakos raumenų skaidulų skaičiui, bet sumažina skaidulų dydį. Motinos maistinių medžiagų ribojimas gali padidinti palikuonių raumenų jungiamojo audinio kiekį greičiausiai dėl raumenų vystymosi sulėtėjimo, kuris padidina pirmtakų diferenciaciją į fibro-adipogenines ląsteles (83). Tai lemia viso postnatalinio laikotarpio kūno masės ir sudėties pokyčius (84).

4. TYRIMO METODAI

4.1. Tiriamoji medžiaga

2014-2016m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedroje buvo vykdytas eksperimentinis tyrimas “Augimo programavimas prenataliniu laikotarpiu: eksperimentinis motininių žiurkių nepakankamos mitybos ir palikuonių fizinės būklės sąsajų tyrimas” (85). Jo metu augintos ir stebėtos motininės patelės prieš ir per nėštumą, kuris eksperimentiniuose tyrimuose su gyvūnais vadinamas vaikingumu. Šios patelės buvo suskirstytos į grupes:

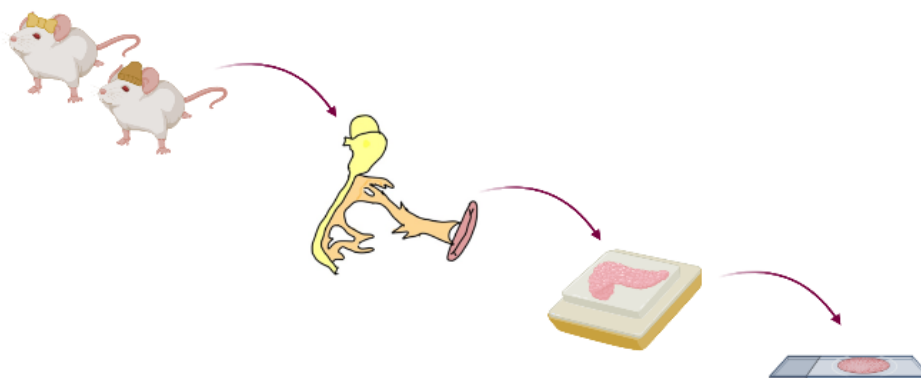
- 1) **Kontrolinė grupė (KG)** buvo maitinama normaliai, pagal pašaro gamintojo rekomendacijas;
- 2) **I-a eksperimentinė grupė (1 EG)** buvo maitinama 50 proc. rekomenduojamos maisto paros normos 1 mėnesį iki vaikingumo, o vaikingumo metu buvo maitinama kaip kontrolinė grupė;
- 3) **II-a eksperimentinė grupė (2 EG)** buvo maitinama 50 proc. rekomenduojamos maisto paros normos 1 mėnesį iki ir visą vaikingumo laikotarpį.

Toliau pagal motininių žiurkių grupes atitinkamai bus vadinami tų žiurkių palikuonys, t.y. kontrolinės grupės palikuonys bus vadinami kontroline grupe (KG), tik iki vaikingumo ribotos mitybos patelių palikuonys bus vadinami I-a eksperimentine grupe (1 EG), iki ir per vaikingumą ribotos mitybos patelių palikuonys bus vadinami II-a eksperimentine grupe (2 EG).

Visų grupių žiurkių patelės buvo suporuotos su sveikais patiniais. Jų palikuonims buvo vykdomas biometrinis augimo, medžiagų apykaitos, kraujo sudėties rodiklių vertinimas. Visų grupių palikuonių mityba nebuvo ribojama visą stebėjimo laikotarpį.

Visos žiurkių laikymo sąlygos ir procedūros buvo suderintos su Valstybine maisto ir veterinarijos inspekcija bei gautas leidimas atlikti eksperimentus su gyvūnais (Nr. 0211, 2009 ir Nr. G2-20, 2015). Žiurkės buvo laikomos vivariume vadovaujantis laboratorinių gyvūnų gerovės rekomendacijomis ir darbo su eksperimentiniais gyvūnais reikalavimais.

20-tą palikuonių gyvenimo mėnesį palikuonys buvo paaukoti, remiantis įstatymais reglamentuotomis taisyklėmis. Buvo paimti vidaus organai ar audiniai (kasa, skydliaukė, kepenys, inkstai, širdis, raumenys, visceralinis riebalinis audinys ir kt.) histomorfologinei analizei. Iš šių organų buvo pagaminti histologiniai mikropreparatai. Mėginiai buvo fiksuoti 10 proc. neutralaus buferinio formalino tirpale, impregnuoti parafinu, atlikti 4 μ m mikropjūviai, kurie vėliau nudažyti hematoksilinu ir eozinu (Pav.6).



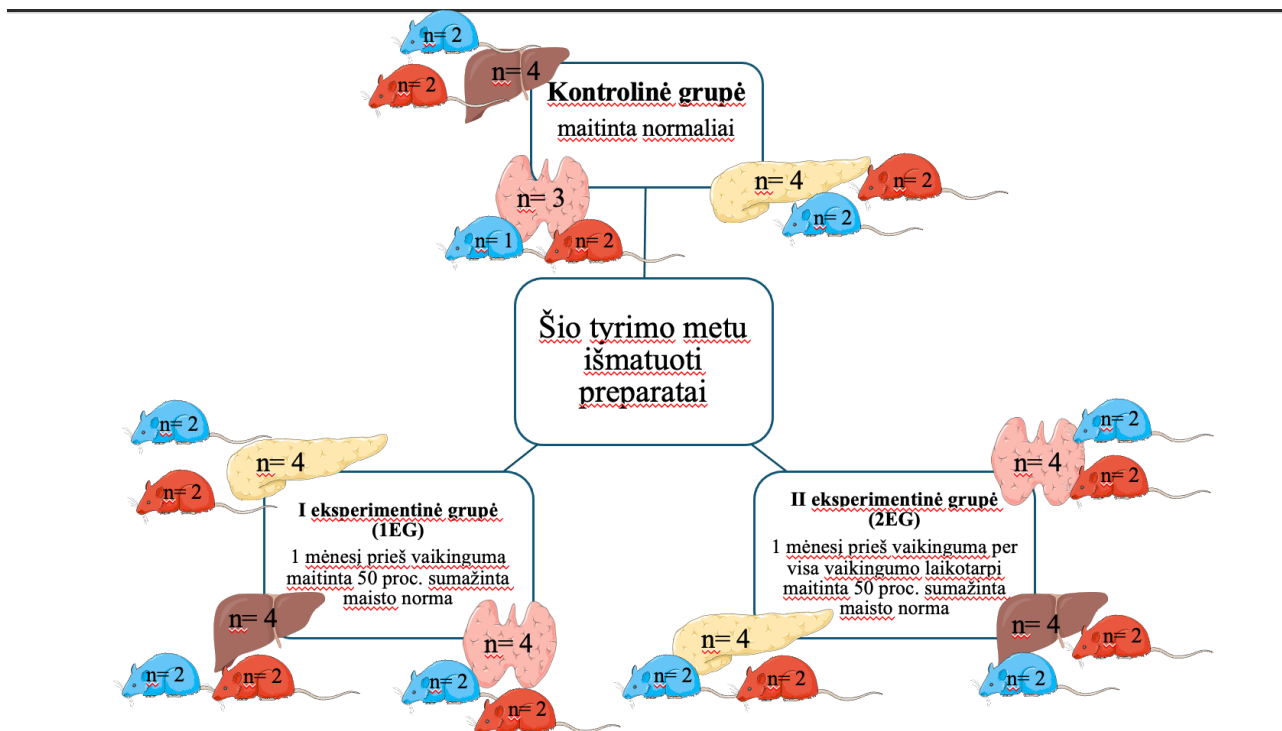
Pav. 6 Histologinių mėginių paruošimo schema

4.2. Tyrimo eiga

Dabartinio tyrimo metu pasirinkta tirti I-os kartos žiurkių palikuonių kasos, kepenų ir skydliaukės histologinius mikropreparatus, o juose - šių preparatų stroma.

Šiam tyrimui pasirinkti kasos, kepenų ir skydliaukės organai remiantis bendra jų embriologine kilme: visų jų parenchima yra kilusi iš pirminės žarnos (endodermos), o stroma – iš aplinkinės mezenchimos. Pagal pagamintų mikropreparatų skaičių kiekvienai grupei ir lyčiai, ištirta mikropreparatų (Pav.7):

- 1) 12 kasos;
- 2) 12 kepenų;
- 3) 11 skydliaukės.

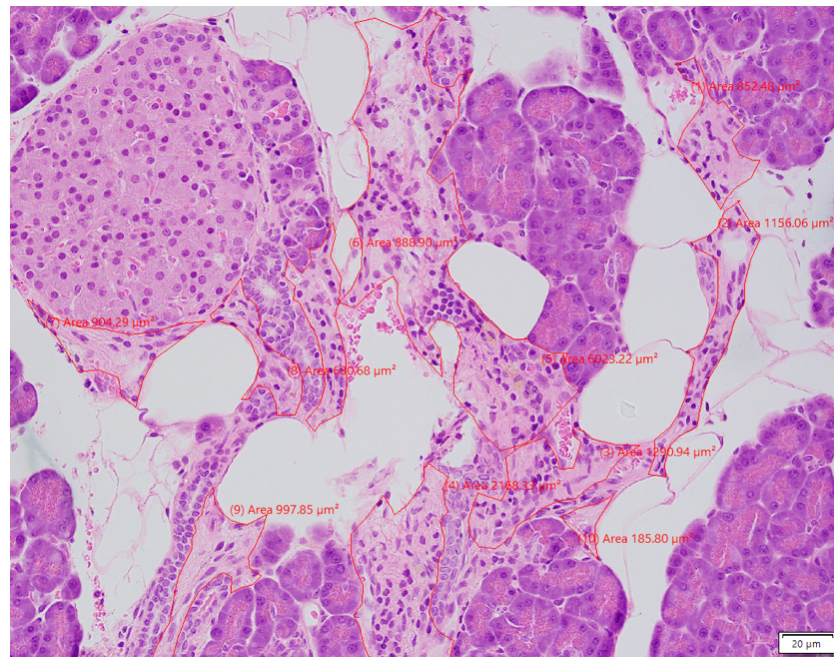


Pav. 7 Dabartinio tyrimo mikropreparatų imties schema. *Patelės raudonos, patinėliai mėlyni.*

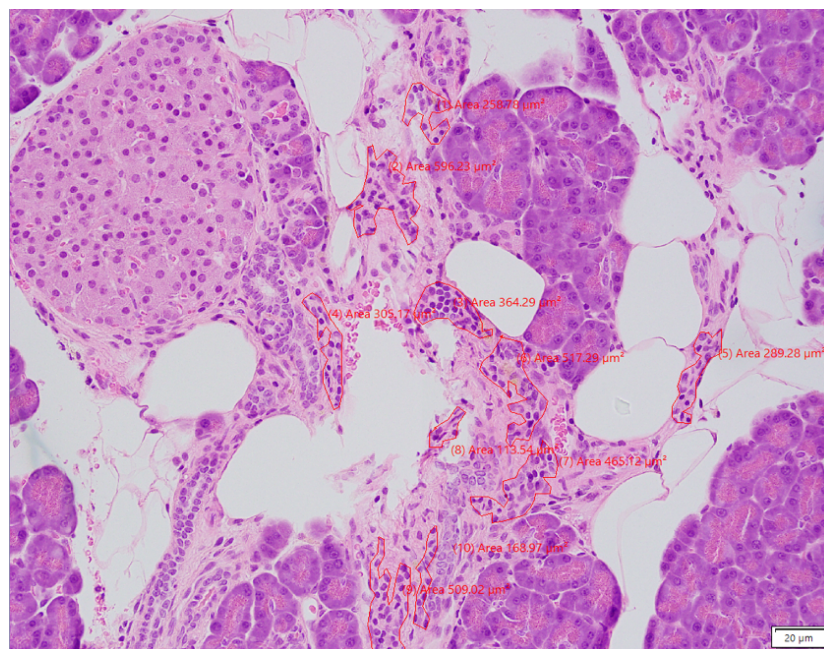
Kontrolinės ir eksperimentinių grupių palikuonių kepenų, kasos ir skydliaukės histologiniai mikropreparatai buvo mikroskopuojami naudojantis CellSens programine įranga (Olympus, Vokietija), matuojami ir vertinami histopatologiniai stromos pokyčiai:

- 1) jungiamojo audinio plotas (μm^2);
- 2) limfocitinės infiltracijos plotas (μm^2);
- 3) riebalinių ląstelių skersmens dydis (μm).

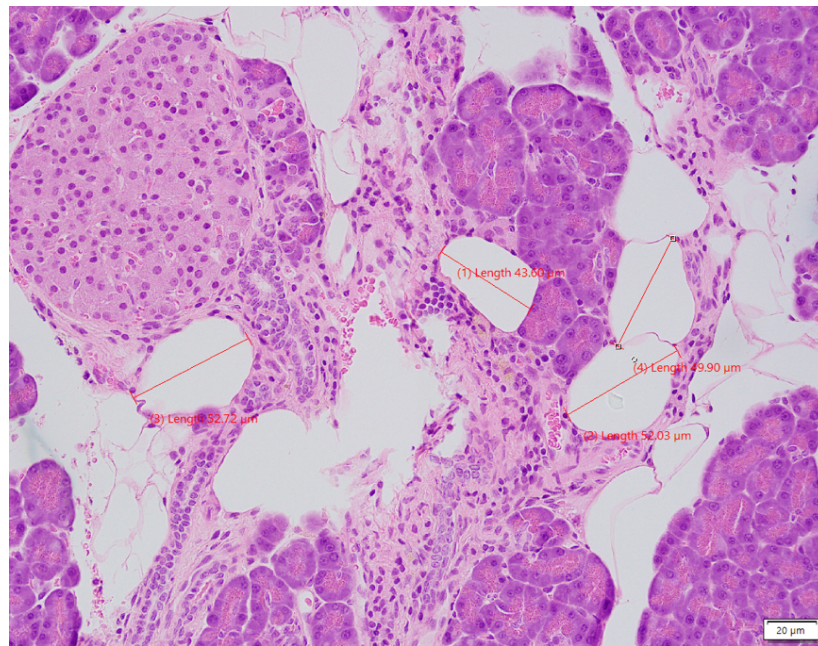
Kiekviename mikropreparate išrinkta 10 regėjimo laukų (400x padidiniu), kuriuose buvo matomas stromos jungiamasis audinys. Naudojant CellSens programinę įrangą, kiekviename lauke rankiniu būdu apvedžioti ir automatiškai išmatuoti jungiamojo audinio plotai ir limfocitinės infiltracijos plotai (Pav. 8 ir 9). Kituose 10 atrinktų regėjimo laukų (kai kurie sutapo su ankstesniais), kuriuose pastebėtos didžiausios riebalinės ląstelės, rankiniu būdu pažymėtas ir automatiškai išmatuotas jų didžiausias skersmuo (Pav. 10). Dėl mažo kiekio ir išsibarstymo riebalinės ląstelės preparatuose nebuvo skaičiuojamos.



Pav. 8 Jungiamojo audinio plotų matavimas viename regėjimo lauke



Pav. 9 Limfocitinės infiltracijos plotų matavimas viename regėjimo lauke



Pav. 10 Riebalinių ląstelių skersmens matavimas viename regėjimo lauke

4.3. Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant *Microsoft Excel* programą. Apskaičiuoti dydžių vidurkiai, standartiniai nuokrypiai. Normalumo hipotezei patikrinti buvo taikytas *Shapiro-Wilk* normalumo testas. Palikuonių grupių rodiklių palyginimui tarpusavyje taikyta vienfaktorinė dispersinė analizė, naudojant *Bonferroni* post-hoc kriterijų. Normalumo hipotezei nepasitvirtinus, taikytas neparametrinis dispersinės analizės testas- *Kruskal-Wallis*. Statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

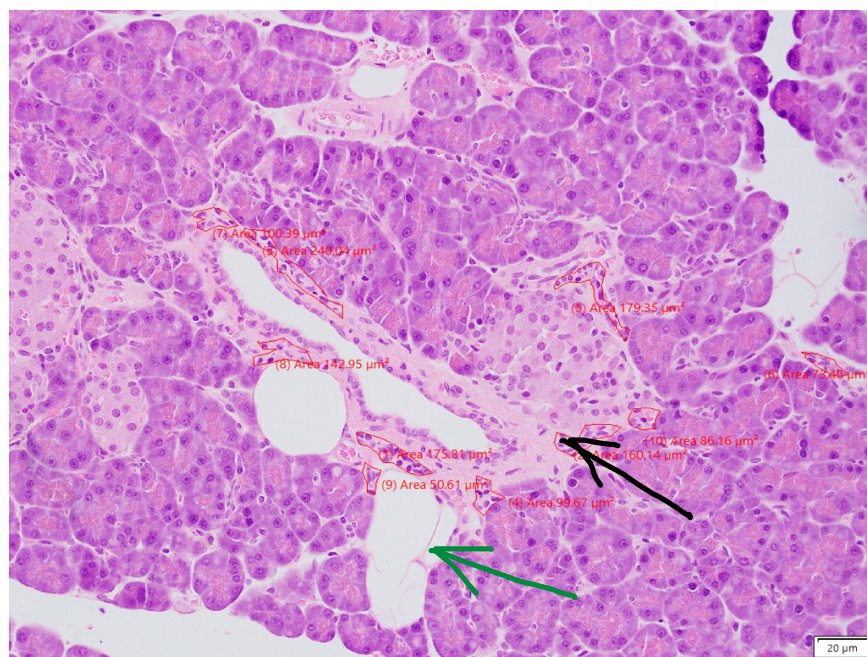
5. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Buvo vizualiai įvertintas stromos jungiamojo audinio komponentų pasiskirstymas preparate, pasirinkti tinkamiausi regėjimo laukai, juose išmatuoti ir apskaičiuoti jungiamojo audinio plotų, limfocitinės infiltracijos plotų ir riebalinių ląstelių skersmens dydžių vidurkiai kiekvienoje tiriamojoje grupėje (KG, 1 EG ir 2 EG) bei atskirai žiurkių palikuonių patinų ir patelių. Duomenys lyginti bendrai: KG su 1 EG, KG su 2 EG bei 1 EG su 2 EG. Tas pats lyginta tarp patelių ir patinų grupių atskirai bei palyginti patelių vidurkiai su patinų vidurkiais kiekvienoje tiriamojoje grupėje.

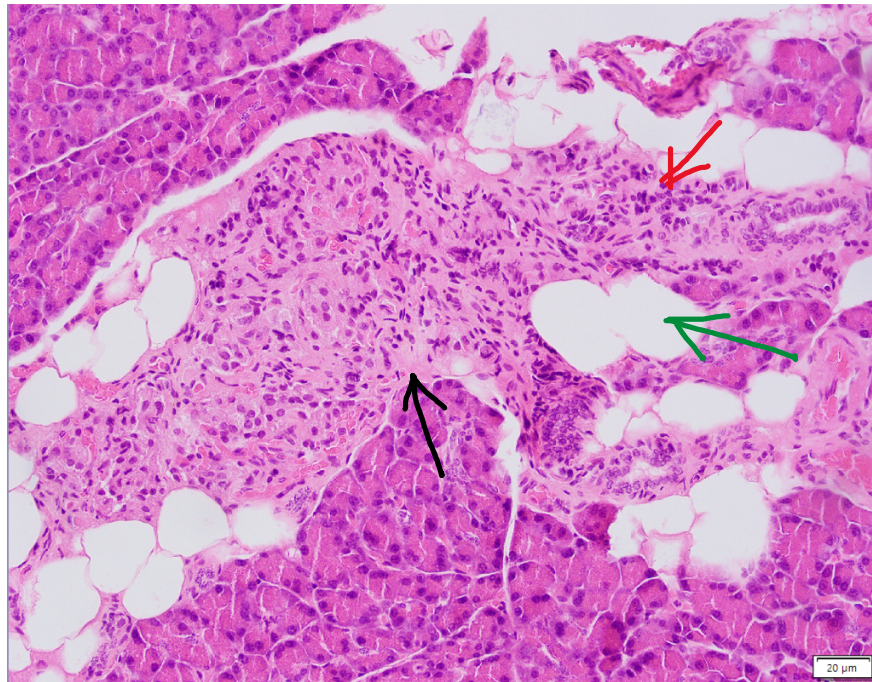
5.1. Kasos stromos morfometrinių tyrimų rezultatai

Subjektyviai vizualiai analizuojant pirmosios kartos moteriškosios ir vyriškosios lyties palikuonių kasos histologinius mikropreparatus kontrolės grupėje, žymių skirtumų tarp lyčių nepastebėta. Jungiamasis audinys labiausiai pasiskirstęs aplink didžiąsias kraujagysles ir latakus. Limfocitinės infiltracijos plotai patinų preparatuose labiau koncentriški, tuo tarpu patinų- vietomis limfocitai laisviau išsidėstę. Pavienės riebalinės ląstelės išsidėsčiusios tarp kasos egzokrininės dalies skiltelių, jos didesnės nei aplink kasą esančio riebalinio audinio (Pav. 11).

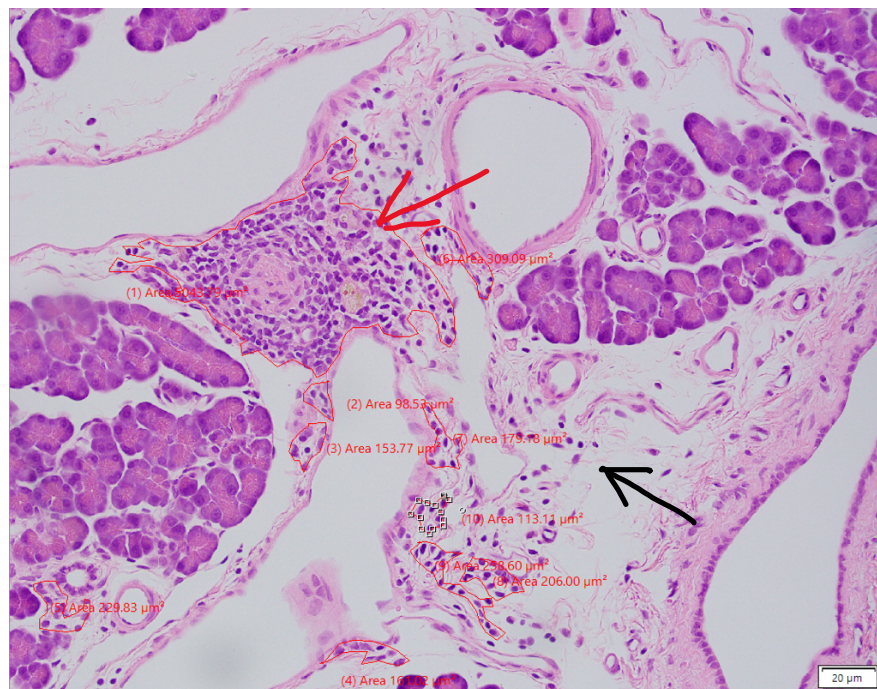
1 EG grupėje jungiamojo audinio ir limfocitinės infiltracijos matosi daugiau nei kontrolės grupėse, patinų preparatuose pastebima daugiau limfocitinės infiltracijos plotų, jie didesni. Riebalinės ląstelės šiek tiek smulkesnės nei kontrolės grupėje, daugiau jų įsiterpę tarp kasos parenchimos (Pav. 12). 2 EG grupėje pastebima daugiau jungiamojo audinio, ypač patinų preparatuose, plotai pastebimai didesni, jis išsidėstęs ne tik aplink stambiausias, bet ir aplink smulkesnes kraujagysles (Pav. 13).



Pav. 11 Kasos histologinis vaizdas kontrolės grupėje. Raudonai apibrėžtos limfocitinės infiltracijos, juoda rodykle pažymėtas jungiamojo audinio plotas (neapibrėžtas), žalia - lipocitas, 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20 μm .

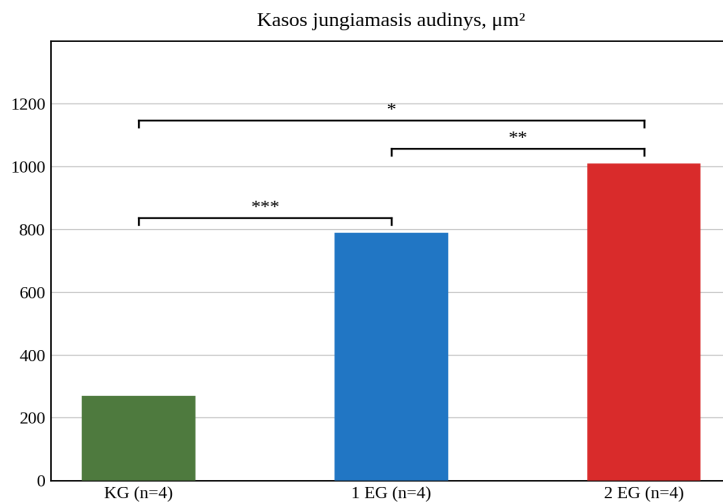


Pav. 12 Kasos histologinis vaizdas 1 EG grupėje. Matomas didesnis jungiamojo audinio plotas (juoda rodyklė), kuriame daug smulkių limfocitinės infiltracijos židinių (raudona rodyklė) ir daugiau lipocitų (žalia rodyklė), 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20µm.

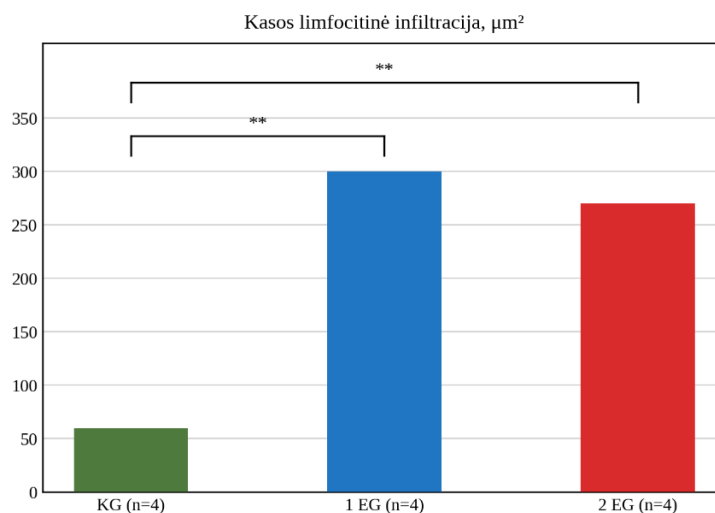


Pav. 13 Kasos histologinis vaizdas 2 EG grupėje. Matomas didelis jungiamojo audinio plotas (juoda rodyklė) ir stambus (apibrėžtas) limfocitinės infiltracijos židinis (raudona rodyklė), 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20µm.

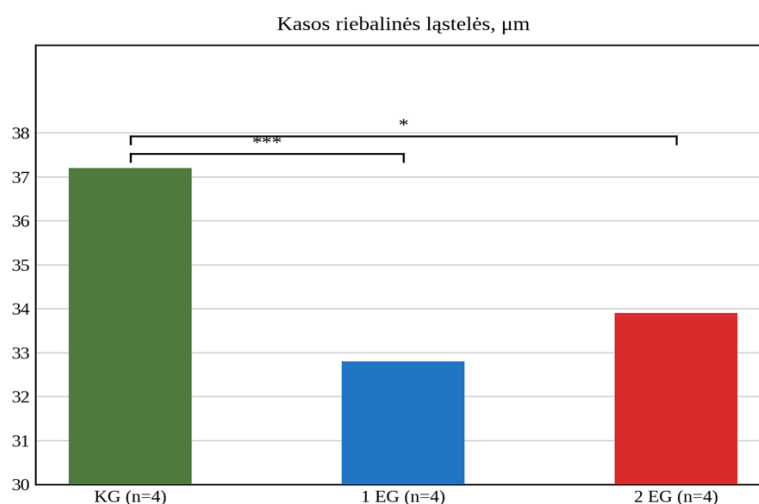
Apskaičiavus kasos jungiamojo audinio, limfocitinės infiltracijos plotų bei riebalinių ląstelių skersmens dydžių vidurkius palikuonių kontrolės ir eksperimentinėse grupėse, nustatyti skirtumai (Pav. 14-16). Jungiamojo audinio plotų vidurkiai tendencingai didėja nuo kontrolės iki 2 EG (Pav.14). Kita vertus, limfocitinės infiltracijos ir riebalinių ląstelių rodikliai aiškos tendencijos neturi (Pav.15-16), bet abiejose eksperimentinėse grupėse limfocitinės infiltracijos plotai yra didesni ir riebalinių ląstelių skersmuo mažesnis, lyginant su kontroline grupe. Jungiamojo audinio plotų vidurkiai statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp visų grupių ($p < 0,05$), t.y. skirtumai reikšmingi tarp KG ir 1 EG, KG ir 2 EG bei tarp abiejų eksperimentinių grupių. Limfocitinės infiltracijos plotų vidurkiai buvo statistiškai reikšmingi tarp visų grupių, išskyrus tarp 1 EG ir 2 EG. Riebalinių ląstelių skersmens vidurkių skirtumai tarp kontrolės ir abiejų eksperimentinių grupių buvo reikšmingi, išskyrus tarp 1 EG ir 2 EG.



Pav. 14 Kasos jungiamojo audinio plotų vidurkių palyginimas tarp kontrolės ir eksperimentinių 1 EG ir 2 EG grupių. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

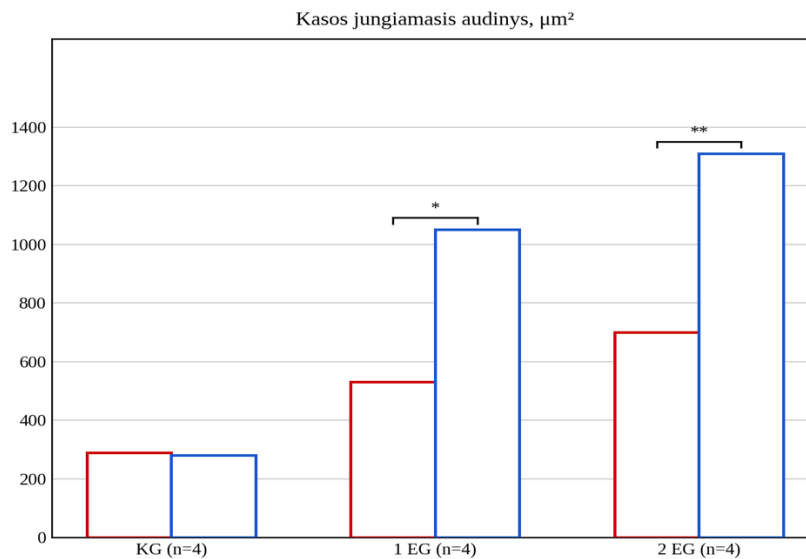


Pav. 15 Kasos limfocitinės infiltracijos plotų vidurkių palyginimas tarp kontrolės ir eksperimentinių 1 EG ir 2 EG grupių. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

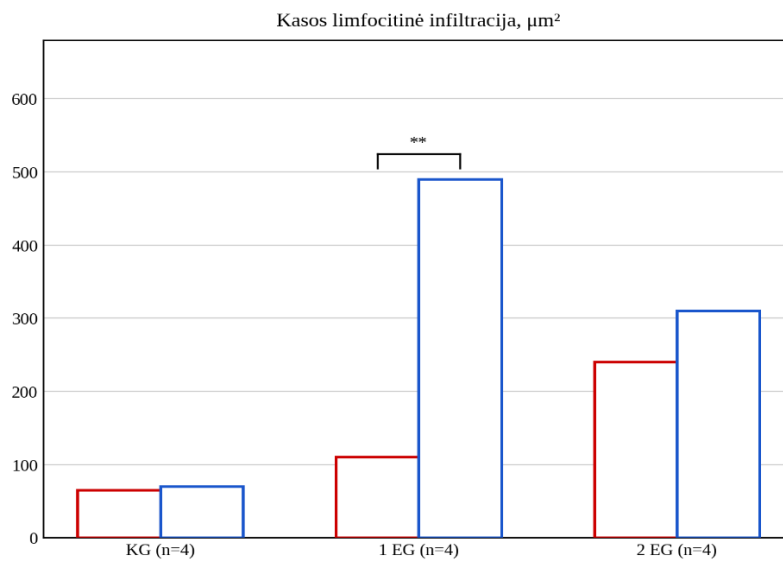


Pav. 16 Kasos riebalinių ląstelių skersmens vidurkių palyginimas tarp kontrolės ir eksperimentinių 1 EG ir 2 EG grupių. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

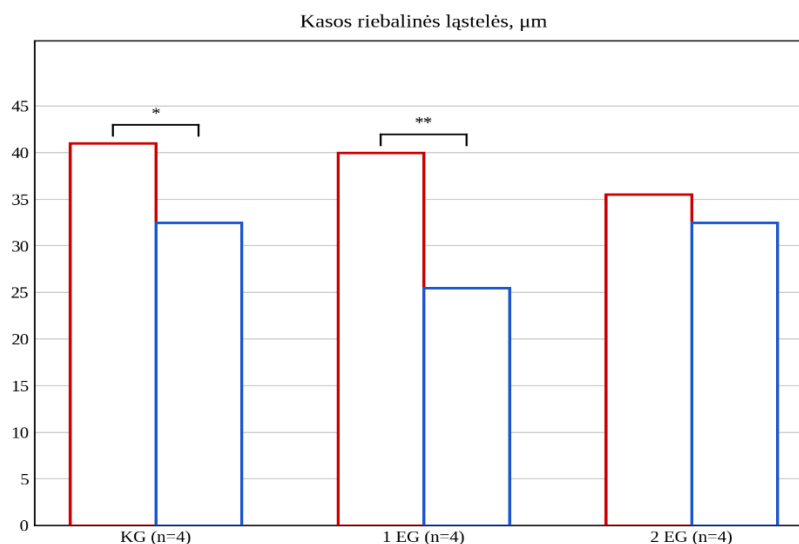
Buvo palyginti jungiamojo audinio ir limfocitinės infiltracijos plotų bei riebalinių ląstelių skersmens vidurkiai tarp lyčių (Pav.17-19). Eksperimentinių patelių ir patinų kasos jungiamojo audinio plotų vidurkiai buvo didesni nei kontrolinių patelių ir patinų. Patelių jungiamojo audinio plotų vidurkių skirtumai statistiškai reikšmingi tarp visų grupių, o patinų vidurkių skirtumai reikšmingi tarp kontrolės ir eksperimentinių grupių, tačiau nėra reikšmingi tarp 1 EG ir 2 EG ($p > 0,05$). Patinų jungiamojo audinio plotų vidurkiai statistiškai reikšmingai didesni nei patelių 1 EG ir 2 EG grupėse. Limfocitinės infiltracijos plotų vidurkiai didesni eksperimentinėse grupėse (ypač patinų 1 EG grupėje) ir skirtumai yra statistiškai reikšmingi abiejų lyčių tarp visų grupių, o lyginant patėles ir patinus, skirtumas reikšmingas tik 1 EG grupėje. Patelių riebalinės ląstelės visose tiriamosiose grupėse buvo didesnės nei patinų. Lyginant riebalinių ląstelių skersmens vidurkius tarp patelių grupių, skirtumas reikšmingas tik tarp kontrolės ir 2 EG grupių, o patinų - KG ir 1 EG bei tarp abiejų eksperimentinių grupių. Patelių vidurkis statistiškai reikšmingai didesnis nei patinų kontrolės ir 1 EG grupėse.



Pav. 17 Kasos jungiamojo audinio plotų vidurkių palyginimas tarp moteriškosios lyties (raudona) ir vyriškosios lyties (mėlyna) palikuonių kontrolės ir eksperimentinės 1 EG ir 2 EG grupėse. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.



Pav. 18 Kasos limfocitinės infiltracijos plotų vidurkių palyginimas tarp moteriškosios lyties (raudona) ir vyriškosios lyties (mėlyna) palikuonių kontrolės ir eksperimentinės 1 EG ir 2 EG grupėse. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.



Pav. 19 Kasos riebalinių ląstelių skersmens vidurkių palyginimas tarp moteriškosios lyties (raudona) ir vyriškosios lyties (mėlyna) palikuonių kontrolės ir eksperimentinėse 1 EG ir 2 EG grupėse. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

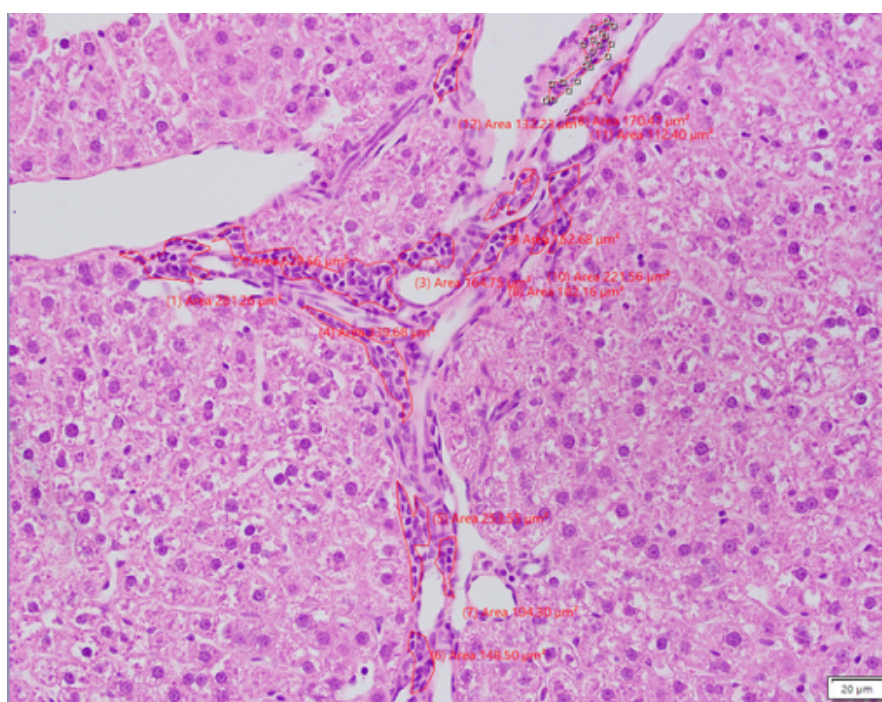
Kaip mokslinėje literatūroje, taip ir šiame tyrime maisto ribotų motinų palikuonių kasoje stebėta daugiau jungiamojo audinio nei normaliai maitintų motinų palikuonių kasoje (kontrolinėje grupėje). Apibendrinant rezultatus, reikia pabrėžti, kad daugiausiai stromos jungiamojo audinio buvo 2 EG grupėje. Abiejose grupėse patinų kasos mėginiuose buvo rasta daugiau stromos jungiamojo audinio nei patelių. Remiantis kai kurių autorių duomenimis, motinos nepakankama mityba lemia III tipo kolageno kiekio kasoje padidėjimą, todėl keičiasi santykis tarp I ir III tipo kolageno, kas, manoma, yra vienas iš pagrindinių fibrozės patogenezę lemiančių veiksnių (67). Šiame eksperimente negalima buvo nustatyti, kurie jungiamojo audinio komponentai labiau išvešėjo ir vyravo, nes dažymo būdas hematoksilinu ir eozinu neleido identifikuoti skirtingų jungiamojo audinio komponentų (skaidulų ir pagrindinės medžiagos), negalima buvo atskirti, kurios skaidulos yra retikulinės (III tipo kolageno) kolageninės (I ir kitų tipų) ar elastinės.

Literatūros duomenimis, jungiamojo audinio išvešėjimus (fibrozę) lydi uždegimo požymiai: imuninių ląstelių (limfocitų) difuzinės infiltracijos ar lokalūs telkiniai (86). Tokie pakitimai rasti ir šio tyrimo eksperimentiniuose mėginiuose: 1 EG grupėje jie buvo nežymiai ryškesni nei 2 EG grupėje, abiejų grupių patinų mėginiuose ryškesni nei patelių.

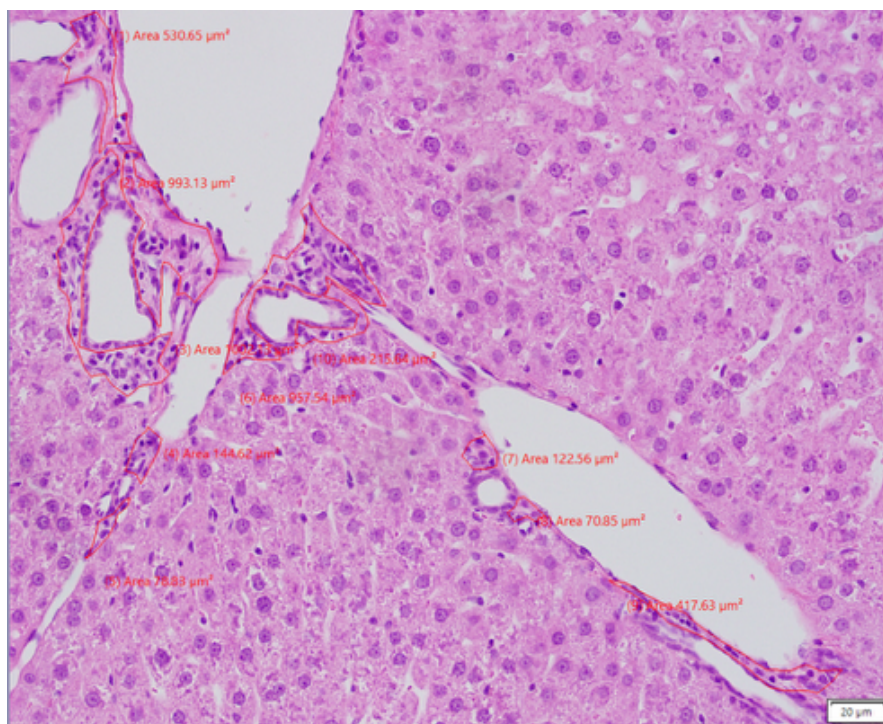
Abiejų eksperimentinių grupių stromoje riebalinių ląstelių dydis buvo mažesnis nei kontrolinėje. Deja, šio radinio palyginti su kitų autorių tyrimais negalima, nes mokslinėje literatūroje nepavyko rasti kasos stromos riebalinių ląstelių morfometrinių duomenų.

5.2. Kepenų stromos morfometrinių tyrimų rezultatai

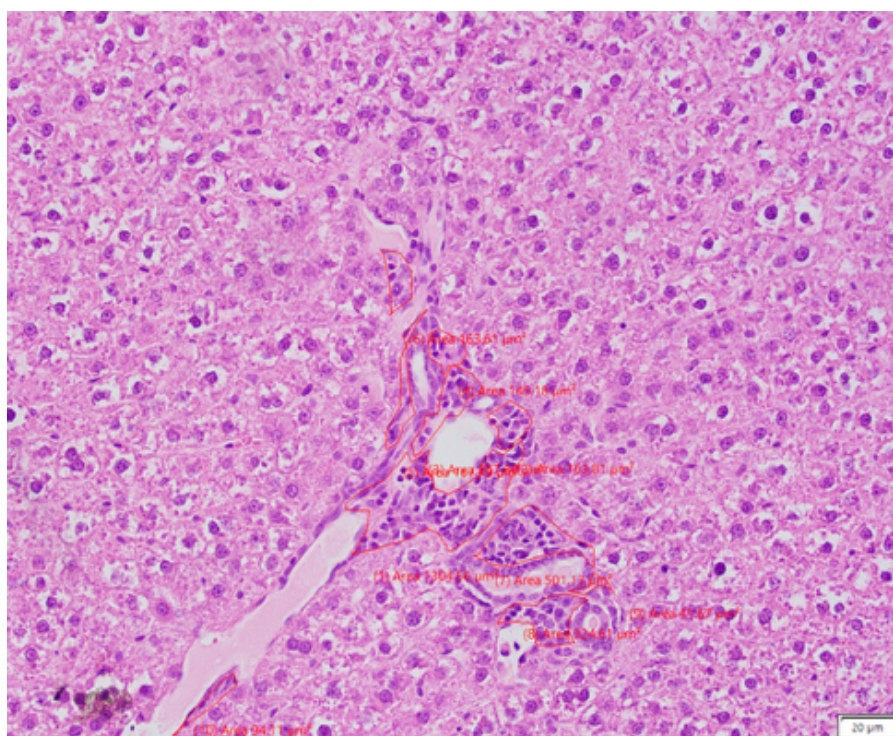
Vizualiai vertinant ir analizuojant kepenų histologinius mikropreparatus, daugiausiai jungiamojo audinio ir limfocitinių infiltracijų pastebima aplink centrinę veną ir kitas stambiąsias kraujagysles. Eksperimentinių grupių vaizdams būdingi jungiamojo audinio plotai ir aplink smulkesnes kraujagysles, ne tik stambiausias. Lyginant grupių preparatus, akivaizdžių skirtumų kaip kasos preparatuose nestebima, tik vyriškosios lyties palikuonims būdingi didesni tiriamieji jungiamojo audinio ir limfocitinės infiltracijos plotai (Pav.20-22). Riebalinių ląstelių stromoje beveik nestebima, tačiau 1 EG ir 2 EG grupių palikuonims būdingos riebalinės (steatozinės) pūslėlės hepatocitų citoplazmoje (Pav.23).



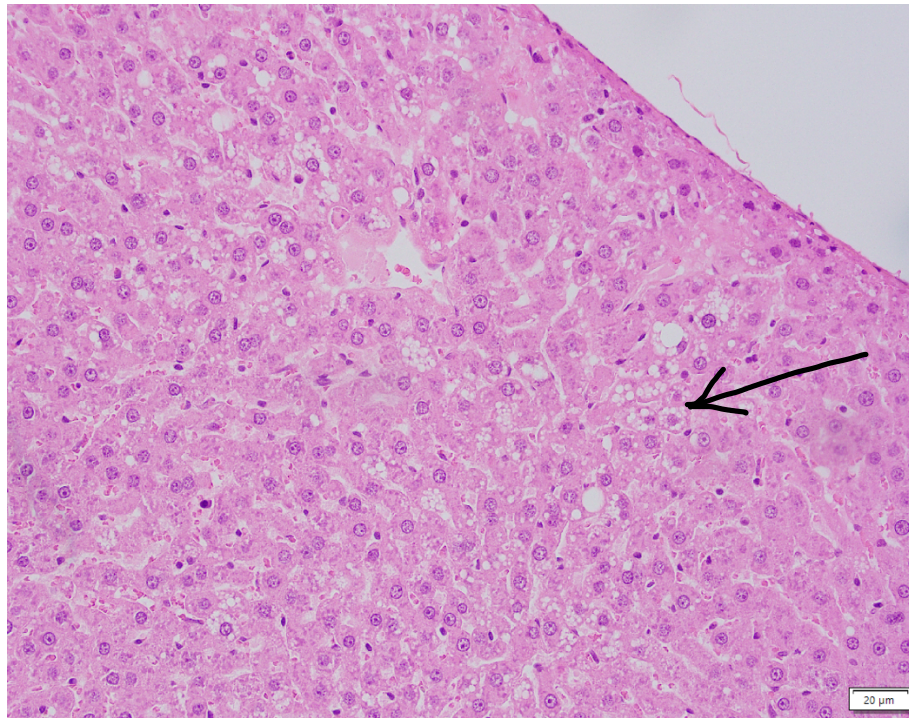
Pav. 20 Kepenų histologinis vaizdas KG grupėje. Raudonai apbrėžti limfocitinės infiltracijos židiniai. 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20µm.



Pav. 21 Kepenų histologinis vaizdas 1 EG grupėje. Raudonai apibrėžti limfocitinės infiltracijos židiniai. 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20μm.

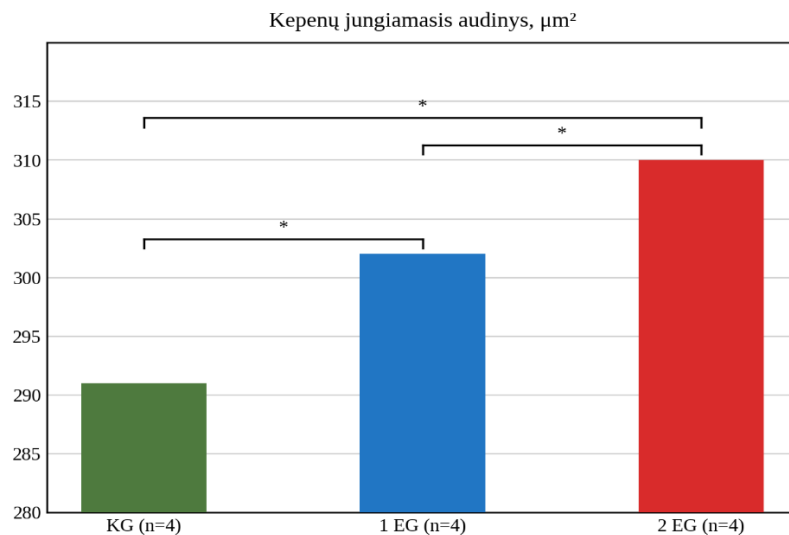


Pav. 22 Kepenų histologinis vaizdas 2 EG grupėje. Raudonai apibrėžti limfocitinės infiltracijos židiniai. 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20μm.

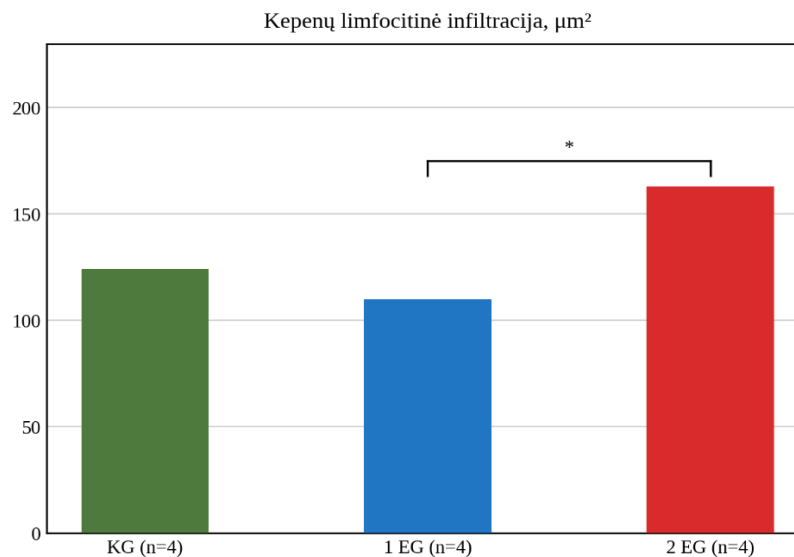


Pav. 23 2 EG grupės vyriškosios lyties palikuonio kepenų histologinis vaizdas. Rodykle pažymėtos riebalinės (steatozinės) pūslelės hepatocitų citoplazmoje, 400x padidinimas. HE dažymas, skalė=20μm.

Buvo apskaičiuoti kepenų jungiamojo audinio ir limfocitinės infiltracijos plotų vidurkiai (Pav. 24-25). Riebalinės ląstelės kepenyse nebuvo matuojamos, nes jų histomorfologiniuose kepenų mikropreparatuose buvo vienetai, o toks kiekis būtų per maža imtis statistinei analizei apskaičiuoti bei išvadoms padaryti. Palyginus jungiamojo audinio rodiklius, matoma didėjimo tendencija nuo KG iki 2 EG (Pav. 24), skirtumai statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$). Ekperimentinėse grupėse limfocitinės infiltracijos plotų taip pat buvo daugiau nei kontrolinėje grupėje. Lyginant limfocitinės infiltracijos plotų vidurkius, tik skirtumas tarp eksperimentinių grupių buvo reikšmingas (Pav.25).

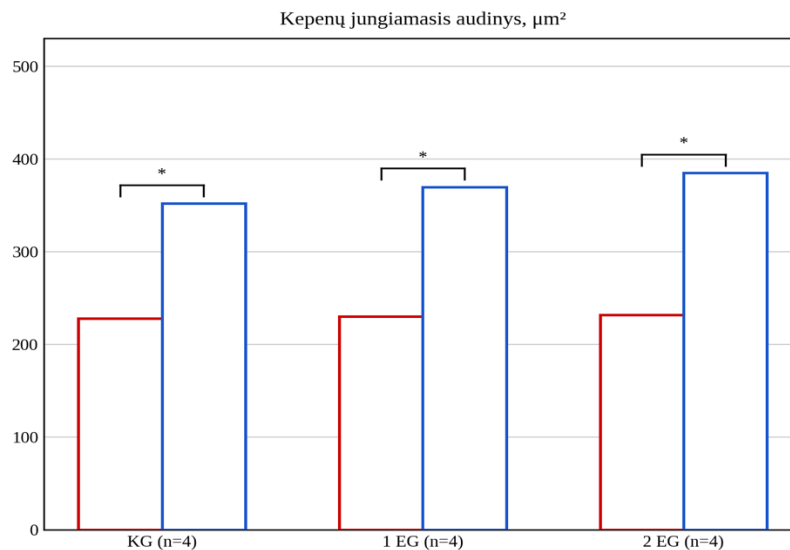


Pav. 24 Kepenų jungiamojo audinio plotų vidurkių palyginimas tarp kontrolės ir eksperimentinių 1 EG ir 2 EG grupių. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

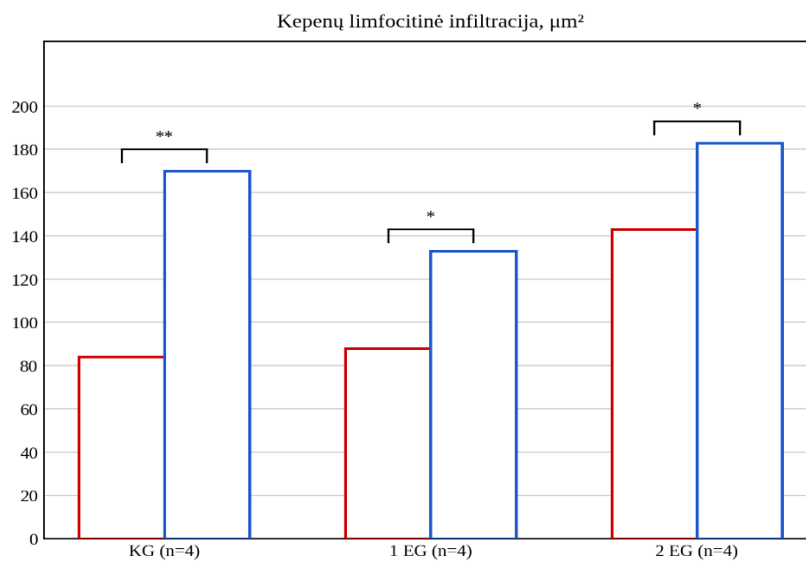


Pav. 25 Kepenų limfocitinės infiltracijos plotų vidurkių palyginimas tarp kontrolės ir eksperimentinių 1 EG ir 2 EG grupių. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

Buvo palyginti jungiamjojo audinio ir limfocitinės infiltracijos rodikliai tarp lyčių (Pav. 26-27). Jungiamojo audinio rodikliai patelių grupėse reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Patinų grupėse taip pat nebuvo reikšmingo skirtumo. Tačiau palyginus pateles ir patinus tarpusavyje, visose grupėse patinų jungiamojo audinio plotų vidurkiai buvo reikšmingai didesni ($p < 0,05$). Limfocitinės infiltracijos rodikliai patelių grupėse reikšmingai skyrėsi tarp eksperimentinių grupių, tarp KG ir 2 EG, o patinų tarp KG ir 1 EG bei tarp 1 EG ir 2 EG. Tarpusavyje patelių ir patinų limfocitinės infiltracijos rodikliai reikšmingai skyrėsi visose grupėse.



Pav. 26 Kepenų jungiamojo audinio plotų vidurkių palyginimas tarp moteriškosios lyties (raudona) ir vyriškosios lyties (mėlyna) palikuonių kontrolės ir eksperimentinės 1 EG ir 2 EG grupėse. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.



Pav. 27 Kepenų limfocitinės infiltracijos plotų vidurkių palyginimas tarp moteriškosios lyties (raudona) ir vyriškosios lyties (mėlyna) palikuonių kontrolės ir eksperimentinės 1 EG ir 2 EG grupėse. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

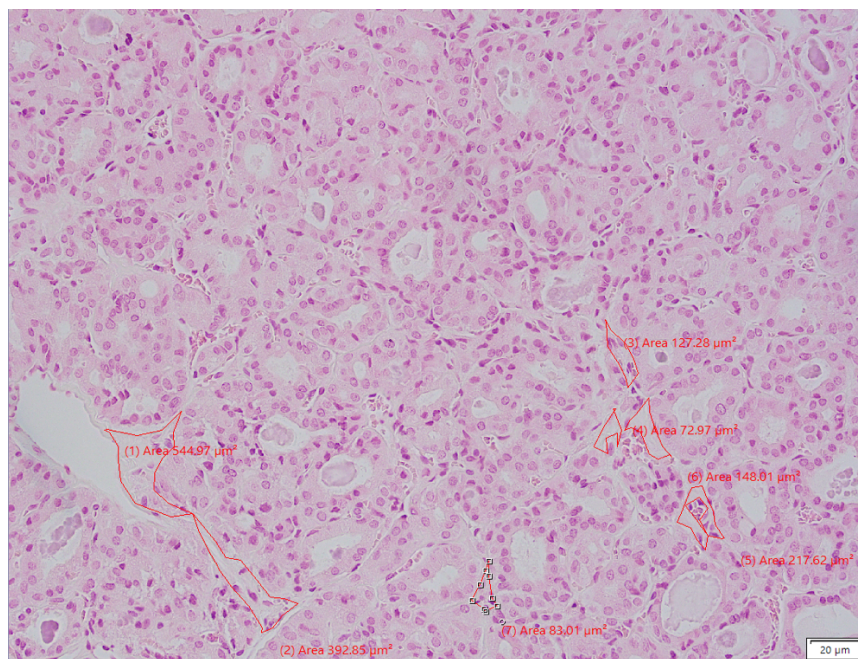
Abiejose eksperimentinėse grupėse kepenų preparatuose stebėta daugiau stromos jungiamojo audinio, lyginant su kontroline grupe. Ryškiausi pakitimai stebėti 2 EG grupėje ir tarp patinų. Limfocitinė infiltracija taip pat buvo ryškesnė tarp patinų, o lyginant su kontrole, uždegimo požymių buvo daugiau 2 EG grupėje, tačiau kiek mažiau 1 EG grupėje. Šie gauti rezultatai sutampa su literatūros duomenimis. Autoriai, tyrę kepenų stromą, taip pat teigia, kad nėštumo ir laktacijos laikotarpio metu baltymų ribotų žiurkių palikuonių kepenyse yra daugiau jungiamojo audinio

skaidulų bei limfocitų infiltracijos židinių (68). Franzolin A.M.L. ir bendraautoriai, tyrinėję kepenų jungiamojo audinio sudėtį, teigia (skirtingai negu autoriai, aprašantys kasos stromą), kad palikuonių kepenyse daugėja kolageninių skaidulų ir mažėja retikulinių (III tipo kolageno) skaidulų. Minėtų autorių duomenimis, patinams šie stromos pakitimai ryškesni nei patelėms ir tai sutampa su šio tyrimo rezultatais (69).

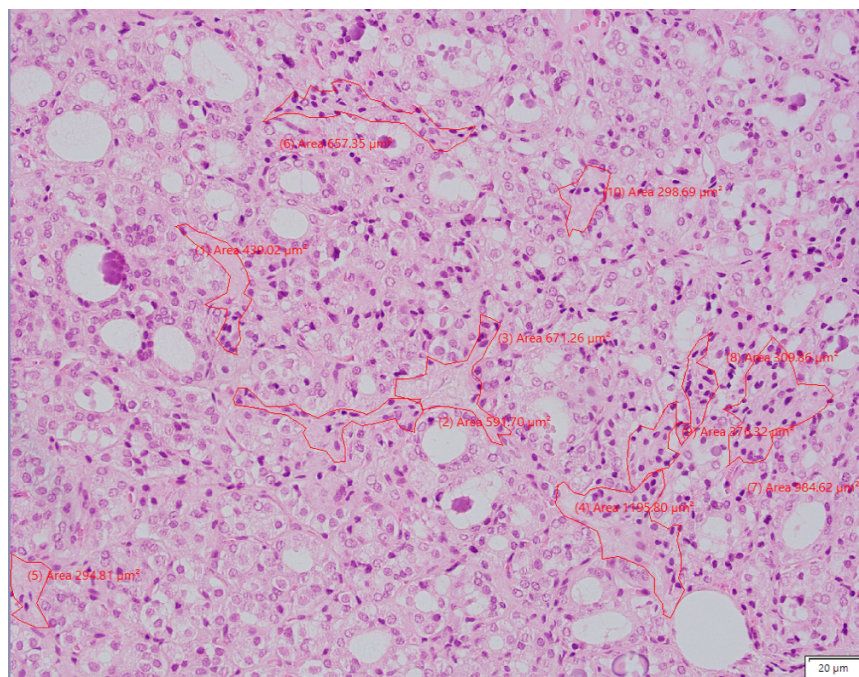
Suriebėjimo požymiai kepenų stromai nėra būdingi. Dėl savo funkcinių savybių kepenų hepatocitai (t.y. parenchimos ląstelės) gali kaupti riebalų (steatozinius) lašelius (51). Tokie steatoziniai pakitimai stebėti ir šio tyrimo mėginiuose, tačiau šiame darbe nėra nagrinėjami.

5.3. Skydliaukės stromos morfometrinių tyrimų rezultatai

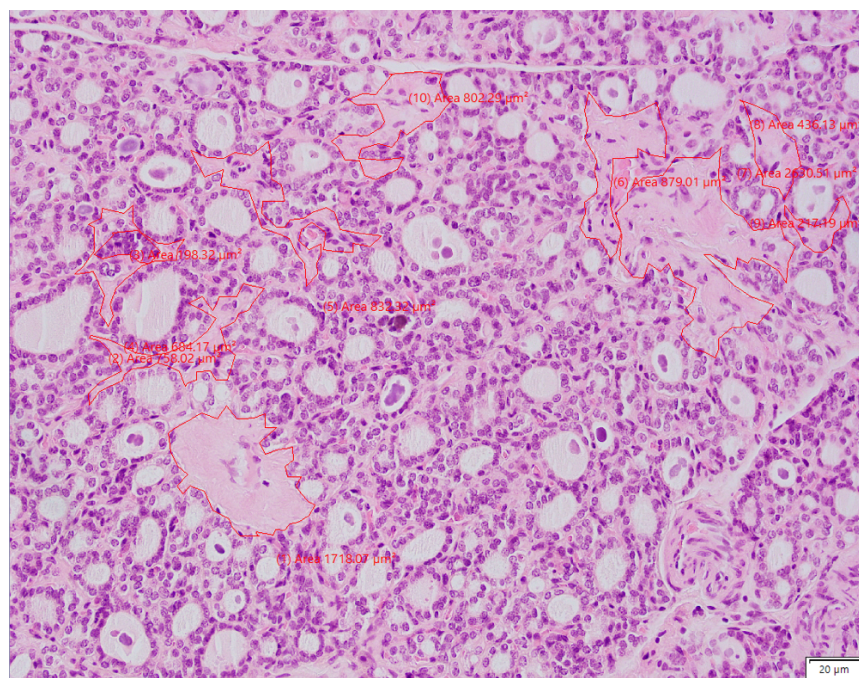
Vizualiai vertinant ir analizuojant skydliaukės histologinius preparatus, pastebėta kad, jungiamosios audinio ir limfocitinės infiltracijos plotai skydliaukėje yra mažesni, jie pasiskirstę labiau dispersiškai nei kasoje ar kepenyse (t.y. pasklidę tarp folikulų) (Pav. 28-30). Eksperimentinėse grupėse pastebimas didesnis jungiamojo audinio kiekis, hiperplastinės masės lyginant su kontrolės grupe. Taip pat kontrolės grupėje limfocitinė infiltracija yra labiau koncentriška, tuo tarpu eksperimentinėse grupėse- difuzinė. Akivaizdžių vizualių skirtumų tarp patelių ir patinų nestebima.



Pav. 28 Skydliaukės histologinis vaizdas KG grupėje. Raudonai apibrėžti jungiamojo audinio plotai, pasklidę tarp skydliaukės folikulų. 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20μm.

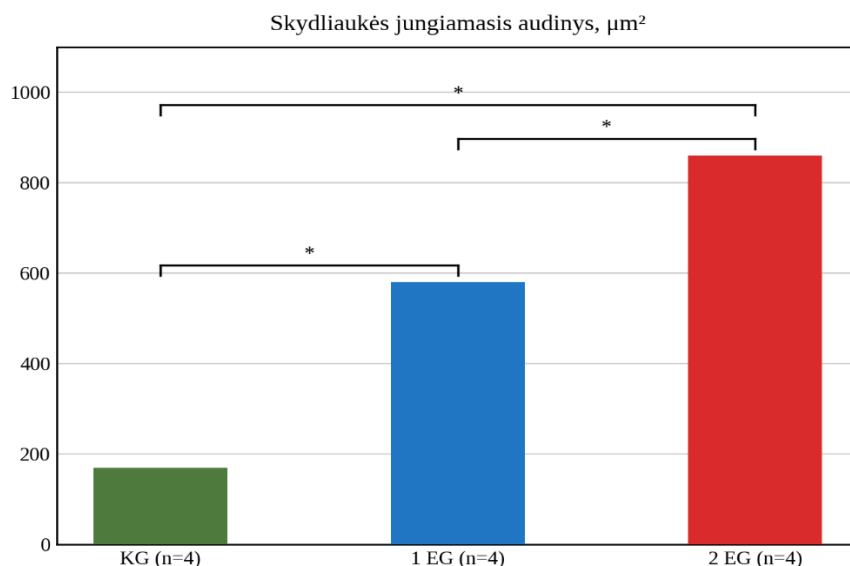


Pav. 29 Skydliaukės histologinis vaizdas 1 EG grupėje. Raudonai apibrėžti jungiamojo audinio ir limfocitinės infiltracijos plotai, pasklidę tarp skydliaukės folikulų. 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20μm.

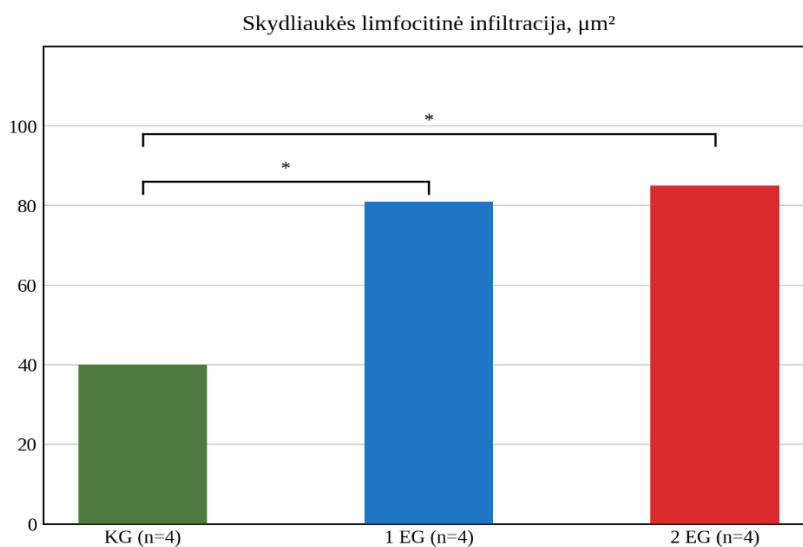


Pav. 30 Skydliaukės histologinis vaizdas 2 EG grupėje. Raudonai apibrėžti jungiamojo audinio ir limfocitinės infiltracijos plotai, pasklidę tarp skydliaukės folikulų. 400x padidinimas, HE dažymas, skalė=20μm.

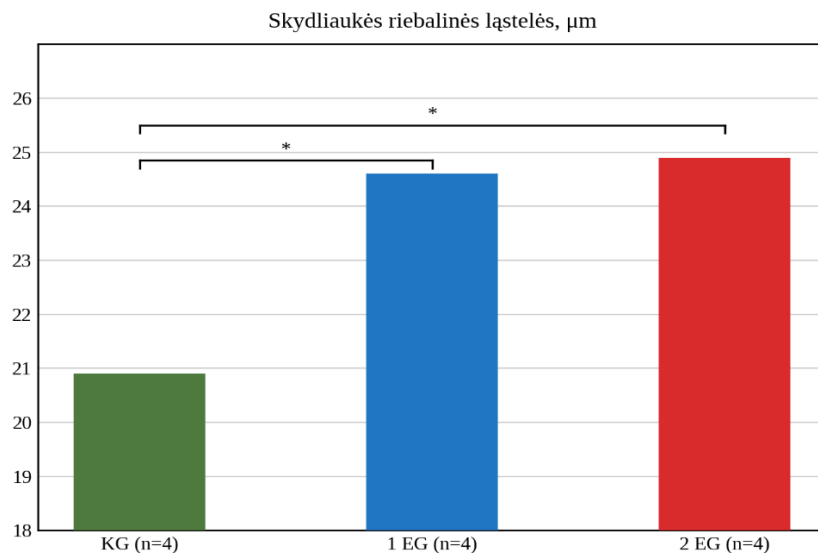
Apskaičiavus skydliaukės išmatuotų matmenų vidurkius, matoma jungiamojo audinio plotų (matoma aiškiausiai), limfocitinės infiltracijos plotų bei riebalinių ląstelių skersmens dydžių didėjimo tendencija nuo KG iki 2 EG (Pav. 31-33). Jungiamojo audinio plotų vidurkių skirtumas reikšmingas tarp visų tiriamųjų grupių ($p<0,05$). Limfocitinės infiltracijos vidurkių skirtumai reikšmingi tarp kontrolės ir eksperimentinių grupių, tačiau tarp pačių grupių skirtumas nėra reikšmingas ($p>0,05$). Taip pat ir riebalinių ląstelių skersmens rodikliai reikšmingai skyrėsi tarp kontrolės ir 1 EG ir 2EG.



Pav. 31 Skydliaukės jungiamojo audinio plotų vidurkių palyginimas tarp kontrolės ir eksperimentinių 1 EG ir 2 EG grupių. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p<0,05$.

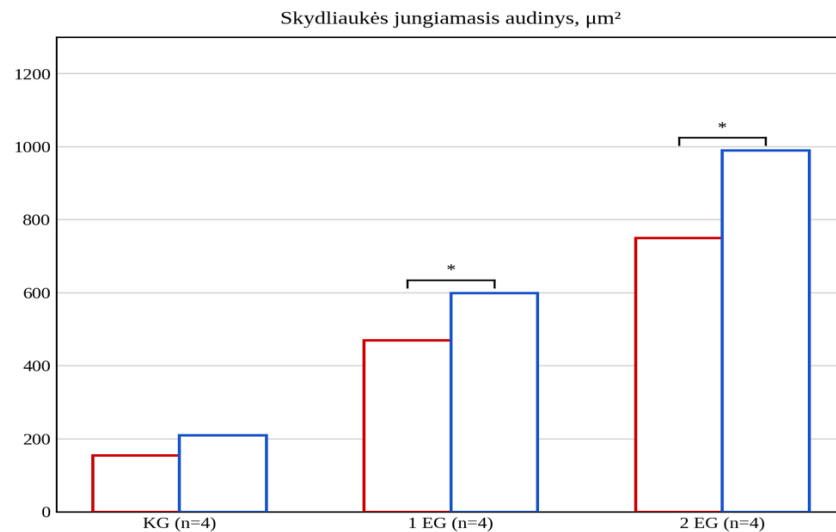


Pav. 32 Skydliaukės limfocitinės infiltracijos plotų vidurkių palyginimas tarp kontrolės ir eksperimentinių 1 EG ir 2 EG grupių. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p<0,05$.

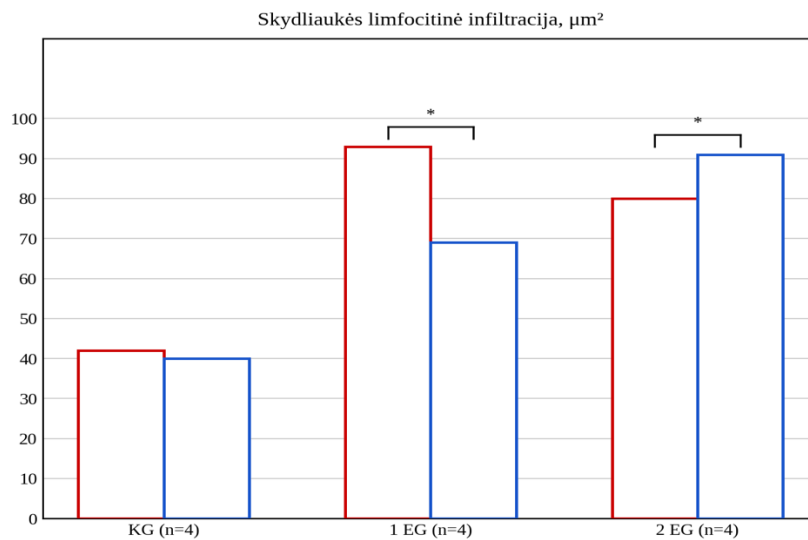


Pav. 33 Skyd liaukės riebalinių ląstelių skersmens vidurkių palyginimas tarp kontrolės ir eksperimentinių 1 EG ir 2 EG grupių. n- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

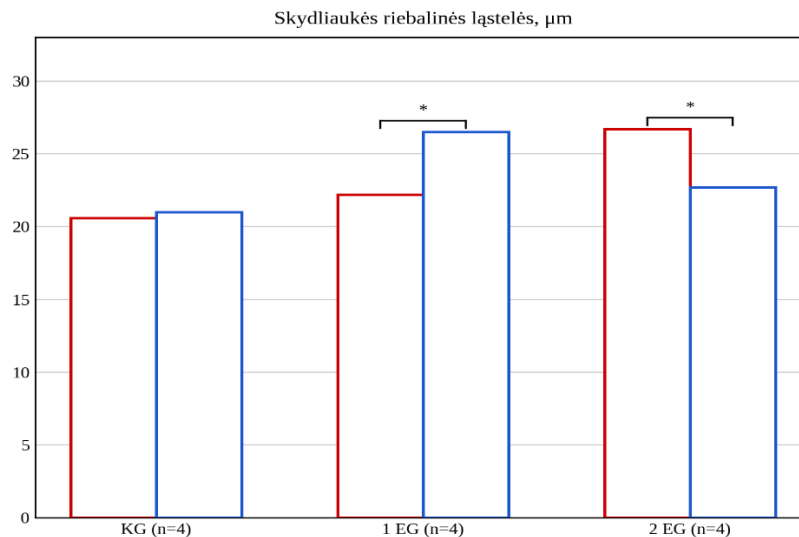
Skyd liaukės stromos jungiamojo audinio, limfocitinės infiltracijos ir riebalinių ląstelių matavimų duomenys palyginti tarp palikuonių lyčių (Pav. 34-36). Jungiamojo audinio plotų vidurkių skirtumai visose patelių grupėse ir patinų grupėse yra reikšmingi ($p < 0,05$). Patelių ir patinų vidurkiai tarpusavyje reikšmingai skyrėsi eksperimentinėse grupėse – patinų jungiamojo audinio plotai buvo didesni. Kaip ir bendrame limfocitinės infiltracijos grupių palyginime, patelių ir patinių grupėse skirtumas tarp 1 EG ir 2 EG nėra reikšmingas. Tačiau tarp patelių ir patinų skirtumas šiose grupėse yra reikšmingas: patelių limfocitinės infiltracijos plotai buvo didesni nei patinų 1 EG grupėje, o patinų didesni nei patelių – 2 EG grupėje. Riebalinių ląstelių skersmens vidurkiai patelių grupėse reikšmingai skyrėsi tarp KG ir 2 EG bei 1 EG ir 2 EG. Patinų grupėse visi skirtumai reikšmingi. Patelių ir patinų tarpusavyje vidurkiai statistiškai reikšmingai skyrėsi eksperimentinėse grupėse: patelių riebalinių ląstelių skersmuo buvo didesnis nei patinų 2 EG grupėje, o patinų didesnis nei patelių – 1 EG grupėje.



Pav. 34 Skydliaukės jungiamojo audinio plotų vidurkių palyginimas tarp moteriškosios lyties (raudona) ir vyriškosios lyties (mėlyna) palikuonių kontrolės ir eksperimentinės 1 EG ir 2 EG grupėse. N- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.



Pav. 35 Skydliaukės limfocitinės infiltracijos plotų vidurkių palyginimas tarp moteriškosios lyties (raudona) ir vyriškosios lyties (mėlyna) palikuonių kontrolės ir eksperimentinės 1 EG ir 2 EG grupėse. N- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.



Pav. 36 Skydliaukės riebalinių ląstelių skersmens vidurkių palyginimas tarp moteriškosios lyties (raudona) ir vyriškosios lyties (mėlyna) palikuonių kontrolės ir eksperimentinėse 1 EG ir 2 EG grupėse. N- išmatuotų preparatų skaičius. * $p < 0,05$.

Apibendrinant skydliaukės tyrimo duomenis, reikia pabrėžti, kad didžiausias jungiamojo audinio, limfocitinės infiltracijos kiekis ir riebalinių ląstelių dydis nustatytas 2 EG grupėje. Visi šie rodikliai, išskyrus 1 EG grupės limfocitinę infiltraciją ir 2 EG grupės lipocitų dydį, patinų buvo didesni nei patelių. Mokslinėje literatūroje duomenys apie palikuonių, kurių motinos patyrė badą, skydliaukės stromos jungiamąjį audinį yra prieštaringi, o duomenų apie uždegiminius požymius ar lipocitus skydliaukės stromoje nepavyko rasti. Vieira A.L.S ir bendraautoriai gavo priešingus, nei šio tyrimo, rezultatus. Jų duomenimis palikuonių, kurių motinos badavo, skydliaukėje yra sumažėjęs jungiamojo audinio kolageno kiekis (70). Kai kurie autoriai aprašo stromos kraujagyslių tinklo pakitimus (53,54), tačiau daugiau duomenų apie palikuonių, kurių motinos badavo, stromos jungiamojo audinio sandarą skydliaukėje nepavyko rasti.

Augimo programavimo kontekste atsiradę skydliaukės parenchimos ir stromos pakitimai gali būti paaiškinami motinos mitybos nepakankamumo sukeltu hormonų disbalansu ir baziniu medžiagų apykaitos reguliavimo sutrikimu palikuonių organizme. Skydliaukė – pirmoji endokrininė liauka, kuria pradeda formuotis embriogenezėje (52), todėl pagrįstai daroma prielaida, kad motinos mitybos ribojimai tiesiogiai veikia ankstyvąją pogumburio-hipofizės-skydliaukės-antinksčių ašies funkciją kiekvienai lyčiai būdingu būdu ir dažnai skirtingais mechanizmais (70).

5.4. Tiriamosios medžiagos pasirinkimo pagrindimas

Šiam tyrimui buvo pasirinkti kasos, kepenų ir skydliaukės organai neatsitiktinai. Tai buvo padaryta remiantis bendra jų embriologine kilmę: visų jų parenchima yra kilusi iš pirminės žarnos (endodermos), o stroma – iš aplinkinės mezenchimos. Tiriant organus, turinčius bendrą embriologinę kilmę, atsiranda galimybė tirti sisteminius ryšius. Jei organai embriologiškai susiję, pastebėti pokyčiai dažniau turi bendrą biologinį pagrindą, o ne atsitiktinį skirtumą. Todėl tiriant embriologiškai susijusius organus (kasą, kepenis ir skydliaukę) buvo tikėtasi gauti nuoseklesnius, labiau pagrįstus ir lengviau interpretuojamus rezultatus.

Šiame darbe svarbus dar vienas aspektas – brandus eksperimentinių žiurkių amžius. Visų grupių gyvūnai buvo aukojami 20 mėnesių amžiaus. O toks žiurkių amžius atitiktų apie 65-tus žmogaus gyvenimo metus (1 lentelė) (87).

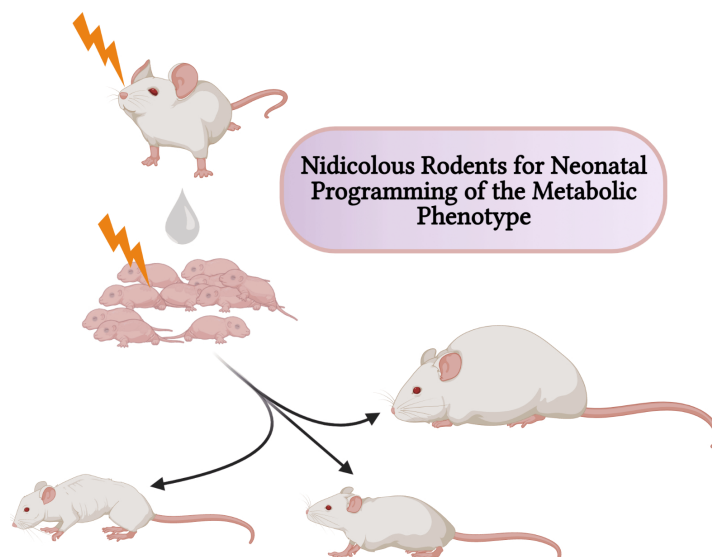
1 lentelė. Žmonių ir žiurkių amžiaus palyginimas

Devel- opmen- tal stages			Human	Rat	References
Prenatal	Gestation length		40 w	21 d	Semple et al., 2013; Picut and Ziejewski, 2018
Postna- tal	Sexual develop- ment	Neonatal	0-1 m	0-7 d	Beckman and Feuston, 2003; Marty et al., 2003; Vidal, 2017; Bell, 2018; Picut and Ziejewski, 2018
		Infantile	1 m-2 y	7-21 d	Beckman and Feuston, 2003; Marty et al., 2003; Vidal, 2017; Bell, 2018; Picut and Ziejewski, 2018
		Juvenile/Child- hood	2-11 y	21-35 d	Beckman and Feuston, 2003; Marty et al., 2003; Bell, 2018; Picut and Ziejewski, 2018
		Peripubertal	11-14 y	35-55 d	Bell, 2018; Picut and Ziejewski, 2018; Beckman and Feuston, 2003
		Adolescents	12-18 y	55-70 d	Marty et al., 2003; Vidal, 2017; Bell, 2018
	Adulthood develop- ment	Emerging adulthood	18-25 y	70-150 d	Stanley and Shetty, 2004; Quinn, 2005; Bjorklund, 2015
		Young adult- hood	25-40 y	150-300 d	Stanley and Shetty, 2004; Quinn, 2005; Bjorklund, 2015
		Middle adult- hood	40-65 y	300-600 d	Stanley and Shetty, 2004; Quinn, 2005; Bjorklund, 2015
		Older adult- hood	65-75 y	600-730 d	Quinn, 2005; Bjorklund, 2015
		Late adulthood	75+ y	730+ d	Stanley and Shetty, 2004; Quinn, 2005; Bjorklund, 2015
d, postnatal day; w, week; m, month; y, year					

Lentelėje palyginamas žmogaus ir žiurkės amžius. d – gyvenimo dienos, w – savaitės, m – mėnesiai, y – metai (87).

Daugelis mokslinių studijų tyrinėja motinų mitybos ribojimo pasekmes jaunų palikuonių organizme. Šis tyrimas patvirtina, kad augimo programavimo pasekmės palikuonių vidaus organų būklei pasireiškia ir brandžiame amžiuje bei senstant.

Daugelio eksperimentų negalima atlikti su žmonėmis dėl etikos reikalavimų, todėl gyvūnų modeliai tampa būtini pradiniam tyrimams. Didžioji dauguma mokslinių eksperimentinių tyrimų, atliktų augimo programavimo tematikoje, vykdomi taip pat su eksperimentiniais gyvūnais, dažniausiai žiurkėmis. Žiurkė yra pats tinkamiausias eksperimentinis tyrimo modelis (Pav.37) (88).



Pav. 37 Grauzikų naudojimas augimo programavimo tyrimuose (88)

Šie laboratoriniai gyvūnai yra patogiausias dėl keleto priežasčių. Laboratorinių žiurkių genetika, elgsena ir fiziologija yra gerai žinomos. Nors jos yra graužikai, daugelis jų fiziologinių ir genetinių procesų panašūs į žmogaus. Dėl to jų tyrimų rezultatai dažnai padeda suprasti epigenetinius žmogaus augimo, organų struktūros ir veiklos ar ligų aspektus. Jas nesudėtinga laikyti ir veisti laboratorijoje: jos nedidelės, nereikalauja daug vietos ir jų priežiūra palyginti nebrangi, jų auginimą galima kontroliuoti, jas galima auginti vienodomis sąlygomis (mityba, temperatūra, šviesa), todėl lengva nustatyti, kaip konkretus veiksnys veikia jų augimą, jų organų struktūrą ar funkcijas. Žiurkės greitai subręsta ir susilaukia palikuonių, todėl patogiu stebėti kelias kartas per gana trumpą laiką.

5.5. Tyrimo ribotumai ir privalumai

Šis tyrimas - vienas pirmųjų tyrimų, analizavusių motinos nepakankamos mitybos įtaką palikuonių vidaus stromos pokyčiams, todėl jis turi nemažai ribotumų. Visų pirma, darbo eksperimentinių gyvūnų ir jų vidaus organų histologinių preparatų imtis yra ribota ir santykinai maža, todėl ji sumažina statistinę tyrimo galią, didina atsitiktinių svyravimų įtaką rezultatams bei riboja atlikti patikimą grupių analizę. Taip pat, tyrimo objekto - vidaus organų stromos - vizualizacijos metodologinis spektras yra nepakankamas. Tyrimo naudotas tik rutininis preparatų hematoksilino ir

eoizino dažymas, kuris, nors ir tinkamas bendram histologiniam vertinimui, yra ribotai jautrus jungiamojo audinio komponentų (kolageno ir elastino skaidulų, fibrozės laipsnio) diferencijavimui, o tai apriboja stromos pokyčių interpretacijos tikslumą.

Tyrime buvo matuoti ir vertinti tik keli stromos struktūriniai parametrai, nebuvo plačiai taikyti skaitmeniniai histomorfometriniai metodai, kurie leistų objektyviai įvertinti stromos pakitimus (pvz.: stromos tankį, kiekį, pasiskirstymą), todėl dalis rezultatų pagrįsti kokybine, o ne kiekybine interpretacija. Siekiant išsamiau įvertinti ir geriau suprasti stebėtus struktūrinius pakitimus, reiktų į tyrimą įtraukti ne tik morfologinius parametrus, bet ir funkcinius rodiklius, pavyzdžiui, hormonų koncentraciją, genų ekspresiją ar fermentų aktyvumą.

Tyrimas neleidžia įvertinti stromos struktūrinių pakitimų dinamikoje, kadangi visi histologiniai mikropreparatai pagaminti iš 20- ties savaitių amžiaus žiurkių palikuonių.

Dar labai svarbus šio tyrimo ribotumas, kurį būtina pažymėti, yra histologinių preparatų vertinimo subjektyvumas. Histologinė analizė buvo atlikta vieno tyrėjo, be kitų tyrėjų patikimumo vertinimo ar aklojo vertinimo protokolų. Tai gali lemti vertinimo šališkumo riziką ir sumažinti rezultatų pasikartojimo tikimybę. Galiausiai, literatūroje trūksta išsamių tyrimų, analizuojančių motinos mitybos įtaką stromos ir jos komponentų struktūriniams pokyčiams. Dėl to yra sudėtinga atlikti išsamią lyginamąją analizę bei tiksliai įvertinti gautų rezultatų vietą esamų mokslinių duomenų kontekste.

Šio darbo privalumas – jo naujumas (tai išdėstyta Įvade).

Kitas privalumas - galimybė palyginti kontrolinę ir eksperimentines grupes. Kadangi visos tiriamosios grupės buvo vienodose eksperimentinėse sąlygose ir eksperimento kontrolės sąlygos sumažino pašalinių veiksnių įtaką, galima buvo nustatyti, kad motinų mitybos nepakankamumas nulėmė pastebėtus pokyčius.

Neabejotinas privalumas – tyrėjo įgyta mikroskopavimo, matavimo, statistinio rezultatų apdorojimo, vertinimo ir analizavimo patirtis. Visa tai ugdo kritinį mąstymą, gerina tyrimų įgūdžius, moko akademinio raštingumo, skatina savarankiškumą ir lavina informacijos paieškos gebėjimus. Mokslinio darbo patirtis gali būti naudinga būsimame gydytojo darbe arba ateities doktorantūros studijose.

Dar vienas privalumas tas, kad jau turint patirties, tokį ar panašų tyrimą galima atlikti dar kartą jau kitomis sąlygomis arba su kita dalyvių grupe ir patikrinti rezultatų stabilumą.

Darbo išvados turi praktinę vertę. Remiantis jomis bei kitų eksperimentinių ir klinikinių tyrimų duomenimis buvo sukurtos praktinės rekomendacijos (žr. žemiau).

6. IŠVADOS

1. Remiantis gautais rezultatais, galima teigti, kad motinų mitybos nepakankamumas turi ryšį su palikuonių kasos, kepenų ir skydliaukės stromos pakitimais. Visose liaukose nustatytas didesnis jungiamojo audinio kiekis abiejose eksperimentinėse grupėse. Kasoje ir skydliaukėje limfocitinės infiltracijos plotai abiejų eksperimentinių grupių palikuonių, o kepenyse 2 EG grupės buvo didesni nei kontrolinės grupės palikuonių. Maisto ribotų motinų palikuonių kasoje riebalinės ląstelės buvo mažesnės, skydliaukėje - didesnės nei bado nepatyrusių motinų palikuonių, kepenų stromoje riebalinių ląstelių nerasta. Tai rodo didesnę riebalinio audinio nei kitų jungiamųjų audinių ir jų sudėtinių komponentų plastiškumą.
2. Ryškiausi stromos pakitimai stebėti 2 EG grupėje: visų liaukų jungiamojo audinio plotas, kepenų ir skydliaukės limfocitinės infiltracijos plotas ir skydliaukės riebalinių ląstelių skersmuo buvo didžiausias palikuonių, kurių motinos badavo iki vaikingumo ir viso vaikingumo laikotarpiu. Tai leidžia daryti prielaidą, kad motinų badavimo trukmė ir laikas gali turėti įtakos palikuonių kasos, kepenų ir skydliaukės stromos architektūrai.
3. Dauguma stromos pakitimų stebėti vyriškos lyties palikuonių liaukose. Abiejose eksperimentinėse grupėse visose tirtose patinų liaukose stromos jungiamojo audinio kiekis buvo didesnis nei patelių, kasos limfocitinė infiltracija 1EG grupėje, skydliaukės 2 EG grupėje ir visose kepenų grupėse patinų taip pat buvo didesnė nei patelių. Tai patvirtina nuomonę, kad vyriškos lyties individai yra jautresni išorės veiksnių įtakai. Riebalinių ląstelių dydžio pakitimai tarp lyčių įvairavo.

7. REKOMENDACIJOS

Remiantis šio baigiamojo darbo rezultatais bei kitų eksperimentinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, prenatalinės mitybos nepakankamumas gali turėti ilgalaikį poveikį vaisiaus organogenezei, endokrininei reguliacijai, metaboliniam programavimui ir vėlesnei palikuonių sveikatai. Atsižvelgiant į tai, galima pateikti šias mokslu pagrįstas rekomendacijas nėščiųjų priežiūrai ir visuomenės sveikatos stiprinimui:

1. Užtikrinti adekvatų ir subalansuotą maistinių medžiagų kiekį ne tik nėštumo metu, bet ir iki nėštumo.
2. Užtikrinti nėščiosios energijos ir makroelementų pusiausvyrą, ypatingą dėmesį skiriant visaverčių baltymų, nepakeičiamųjų riebalų rūgščių, kompleksinių angliavandenių pakankamam vartojimui, kad būtų užtikrinta sklandi vaisiaus audinių diferenciacija ir organų vystymasis.

3. Vengti ilgalaikio kalorijų ribojimo, nepagrįstų dietų ar nepakankamos mitybos tiek iki nėštumo, tiek nėštumo metu, nes maisto medžiagų deficitas gali sutrikdyti placentos funkciją, vaisiaus augimą ir metabolinį programavimą.
4. Užtikrinti pakankamą mikroelementų ir vitaminų suvartojimą, ypač folio rūgšties, geležies, jodo, vitamino D, cinko, seleno ir kt., kadangi šių medžiagų trūkumas siejamas su nervų sistemos, skydliaukės, imuninės sistemos bei kitų organų vystymosi sutrikimais.
5. Vengti žalingų veiksnių, galinčių trikdyti maistinių medžiagų pasisavinimą ar metabolizmą (rūkymo, alkoholio vartojimo, psichoaktyviųjų medžiagų, lėtinio streso, miego trūkumo, kai kurių medikamentų vartojimo be gydytojo priežiūros).
6. Užtikrinti tinkamą ankstyvąją prenatalinę priežiūrą, reguliariai vertinti nėščiosios kūno masės pokyčius, mitybos būklę, biocheminius rodiklius, vaisiaus augimo parametrus, siekiant laiku nustatyti galimus augimo ir vystymosi sutrikimus.
7. Vaikams, kurių motinos iki nėštumo ar nėštumo metu patyrė mitybos nepakankamumą, rekomenduojamas ilgalaikis stebėjimas, apimantis augimo ir fizinės raidos vertinimą, metabolinių rodiklių kontrolę.
8. Plėsti visuomenės supratimą apie prenatalinės mitybos reikšmę vaisiaus augimo programavimui ir ilgalaikę palikuonių sveikatą, įtraukiant edukacines programas pirminės sveikatos priežiūros bei visuomenės sveikatos institucijose.
9. Skatinti tarpdisciplininį bendradarbiavimą tarp akušerių-ginekologų, šeimos gydytojų, dietologų, endokrinologų ir visuomenės sveikatos specialistų, siekiant užtikrinti kompleksinę motinos ir vaisiaus sveikatos priežiūrą.

Rekomendacijos tyrėjams, atliekantiems eksperimentinius tyrimus augimo programavimo srityje:

1. Parinkti statistiškai pagrįstą ir metodologiškai adekvačią eksperimentinių gyvūnų imtį, užtikrinant optimalų balansą tarp gyvūnų skaičiaus, bioetikos principų laikymosi ir pakankamos statistinės galios rezultatų patikimumui bei pasikartojimui užtikrinti.
2. Vertinant prenatalinės mitybos poveikį, tiksliai kontroliuoti motininių gyvūnų dietos sudėtį: baltymų kiekį, kalorijų vertę, mikroelementų ir vitaminų koncentraciją, kad būtų galima objektyviai interpretuoti vaisiaus augimo ir organogenezės pokyčius.
3. Pasirinkti tyrimo tikslus atitinkančius mėginių paruošimo, fiksavimo ir histologinio dažymo metodus, užtikrinančius aukštą audinių struktūrų vizualizacijos kokybę ir morfologinių pokyčių diferencijavimą.

4. Taikyti skaitmeninės morfometrinės analizės metodus, leidžiančius objektyviai kiekybiškai įvertinti organų tūrį, ląstelių dydį, jungiamojo audinio plotą, kraujagyslių tankį ar kitus histologinius parametrus.
5. Į tyrimus įtraukti skirtingus postnatalinio vystymosi laikotarpius, leidžiančius įvertinti tiek ankstyvuosius, tiek ilgalaikius prenatalinio programavimo padarinius organų struktūrai ir funkcijai.
6. Vertinti ne tik morfologinius, bet ir funkcinius parametrus: hormonų koncentracijas, metabolinius rodiklius, fermentų aktyvumą, genų ekspresiją, siekiant kompleksškai analizuoti augimo programavimo mechanizmus.
7. Užtikrinti aklaį histologinių preparatų vertinimą arba kelių tyrėjų vertinimo protokolą, siekiant sumažinti vertintojo šališkumo riziką.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Obesity and overweight [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2026 m. vasario 3 d.]. Adresas: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, ir kt. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2024 m. kovo 16 d.;403(10431):1027–50. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2 PubMed PMID: 38432237.
3. Lee J, Lee Y. The association of body image distortion with weight control behaviors, diet behaviors, physical activity, sadness, and suicidal ideation among Korean high school students: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2016 m. sausio 15 d.;16:39. doi:10.1186/s12889-016-2703-z PubMed PMID: 26772963; PubMed Central PMCID: PMC4714421.
4. Cai L, Dai M, Lin L, Yang W, Chen Y, Ma J, ir kt. Incidence of childhood overweight and obesity and its association with weight-related attitudes and behaviors in China: a national longitudinal study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018 m. lapkričio 3 d.;15(1):108. doi:10.1186/s12966-018-0737-6 PubMed PMID: 30390717; PubMed Central PMCID: PMC6215687.
5. Alshewir A, Goyder E, Caton SJ. The Prevalence of Disordered Eating Behaviours (DEBs) among Adolescent Female School Students in Riyadh, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2024 m. sausio 17 d.;16(2). doi:10.3390/nu16020281
6. Huang Z, Tan X, Wang J, Zhang A. Maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on adverse birth outcomes in Chinese newborns: a retrospective study. *J Health Popul Nutr*. 2024 m. spalio 22 d.;43:165. doi:10.1186/s41043-024-00652-x PubMed PMID: 39438934; PubMed Central PMCID: PMC11515635.

7. Wells JCK. The Metabolic Ghetto: An Evolutionary Perspective on Nutrition, Power Relations and Chronic Disease [Prieiga per internetą]. 1-asis leid. Cambridge University Press; 2016 [žiūrėta 2026 m. vasario 8 d.]. Adresas: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9780511972959/type/book> doi:10.1017/CBO9780511972959
8. Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health*. 1992 m. vasario;46(1):8–11. doi:10.1136/jech.46.1.8 PubMed PMID: 1573367; PubMed Central PMCID: PMC1059485.
9. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Crouse MS, Dahlen CR, Ward AK. Developmental Programming of Fetal Growth and Development. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2019 m. liepos;35(2):229–47. doi:10.1016/j.cvfa.2019.02.006
10. Öztürk HNO, Türker PF. Fetal programming: could intrauterine life affect health status in adulthood? *Obstet Gynecol Sci*. 2021 m. spalio 20 d.;64(6):473–83. doi:10.5468/ogs.21154
11. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998 m. rugpjūčio;95(2):115–28. PubMed PMID: 9680492.
12. Huang X, Liu J, Qi L, Adachi JD, Wu J, Li Z, ir kt. Birth Weight and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Report From the Large Population-Based UK Biobank Cohort Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022 m. kovo 24 d.;9. doi:10.3389/fcvm.2022.827491
13. Valūnienė M, Danylaite A, Kryžiūtė D, Ramanauskaitė G, Lasienė D, Lasas L, ir kt. [Postnatal growth in children born small and appropriate for gestational age during the first years of life]. *Medicina (Kaunas)*. 2009 m.;45(1):51–60. PubMed PMID: 19223706.
14. Mohany M, Ashton N, Harrath AH, Nyengaard JR, Alomar SY, Alwasel S. A new model for fetal programming: maternal Ramadan-type fasting programs nephrogenesis. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2018 m. birželio;9(3):287–98. doi:10.1017/S204017441700109X
15. Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev*. 2021 m. liepos 1 d.;101(3):739–95. doi:10.1152/physrev.00002.2020 PubMed PMID: 33270534; PubMed Central PMCID: PMC8526339.
16. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, ir kt. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 1998 m. sausio 17 d.;351(9097):173–7. doi:10.1016/s0140-6736(97)07244-9 PubMed PMID: 9449872.
17. Li C, Lumey LH. Exposure to the Chinese famine of 1959-61 in early life and long-term health conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017 m. rugpjūčio 1 d.;46(4):1157–70. doi:10.1093/ije/dyx013 PubMed PMID: 28338900.
18. Wang H. Understanding Chronic Diseases: A Silent Epidemic. *Research in Clinical Dermatology*. 2023 m.;6(5). doi:10.35841/aarcd-6.5.165
19. Escher NA, Carrillo-Larco RM, Parnham JC, Curi-Quinto K, Ghosh-Jerath S, Millett C, ir kt. Longitudinal transitions of the double burden of overweight and stunting from childhood to early adulthood in India, Peru, and Vietnam. *Int J Epidemiol*. 2024 m. spalio 13 d.;53(6):dyae151. doi:10.1093/ije/dyae151

20. Varre JV, Dustin M, Van Vliet S. Dietary transformations and health implications in migrant populations: a global perspective. *Front Nutr*. 2025 m. rugpjūčio 18 d.;12. doi:10.3389/fnut.2025.1623556
21. Gong S, Wang K, Li Y, Alamian A. The influence of immigrant generation on obesity among Asian Americans in California from 2013 to 2014. *PLoS One*. 2019 m. vasario 22 d.;14(2):e0212740. doi:10.1371/journal.pone.0212740 PubMed PMID: 30794650; PubMed Central PMCID: PMC6386338.
22. Hu Q, Zhang Z, Yang F, Fan Z, Li Y, Li P. Intrauterine growth restriction induces persistent adipose inflammation and metabolic abnormalities in rats among various postnatal growth trajectories. *BMC Med Genomics*. 2025 m. spalio 16 d.;18(1):161. doi:10.1186/s12920-025-02221-5
23. Prader A, Tanner JM, Harnack GA von. Catch-up growth following illness or starvation: An example of developmental canalization in man. *The Journal of Pediatrics*. 1963 m. gegužės 1 d.;62(5):646–59. doi:10.1016/S0022-3476(63)80035-9 PubMed PMID: 13985887.
24. Tian A, Meng F, Li S, Wu Y, Zhang C, Luo X. Inadequate linear catch-up growth in children born small for gestational age: Influencing factors and underlying mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 m. rugpjūčio 1 d.;25(4):805–16. doi:10.1007/s11154-024-09885-x
25. Prioreshi A, Munthali RJ, Kagura J, Said-Mohamed R, De Lucia Rolfe E, Micklesfield LK, ir kt. The associations between adult body composition and abdominal adiposity outcomes, and relative weight gain and linear growth from birth to age 22 in the Birth to Twenty Plus cohort, South Africa. *PLoS One*. 2018 m.;13(1):e0190483. doi:10.1371/journal.pone.0190483 PubMed PMID: 29338002; PubMed Central PMCID: PMC5770024.
26. Dulloo AG. Adaptive thermogenesis driving catch-up fat during weight regain: a role for skeletal muscle hypothyroidism and a risk for sarcopenic obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2025 m.;26(5):871–88. doi:10.1007/s11154-025-09970-9 PubMed PMID: 40418496; PubMed Central PMCID: PMC12534267.
27. Hansen C, Davison B, Singh GR. Small for gestational age and anthropometric body composition from early childhood to adulthood: the Aboriginal Birth Cohort study. *Front Public Health*. 2024 m. vasario 21 d.;12. doi:10.3389/fpubh.2024.1349040
28. Chidumwa G, Said-Mohamed R, Nyati LH, Mpondo F, Chikowore T, Prioreshi A, ir kt. Stunting in infancy, pubertal trajectories and adult body composition: the Birth to Twenty Plus cohort, South Africa. *Eur J Clin Nutr*. 2021 m. sausio;75(1):189–97. doi:10.1038/s41430-020-00716-1
29. Zhang Y, Liu X, Wang M, Song Y, Zhang L, You Y, ir kt. Risk of Hyperglycemia and Diabetes after Early-Life Famine Exposure: A Cross-Sectional Survey in Northeastern China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018 m. birželio;15(6):1125. doi:10.3390/ijerph15061125
30. Dardiry M, Ikmi A. Phenotypic plasticity as the foundation of lifelong development. *Development*. 2025 m. spalio 15 d.;152(20):dev205126. doi:10.1242/dev.205126 PubMed PMID: 41122797.
31. Amatori S. The Evolutionary Misfit: Evolution, Epigenetics, and the Rise of Non-Communicable Diseases. *Epigenomes*. 2025 m. gruodžio;9(4):51. doi:10.3390/epigenomes9040051

32. Barouki R, Melén E, Herceg Z, Beckers J, Chen J, Karagas M, ir kt. Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ Int.* 2018 m. gegužės;114:77–86. doi:10.1016/j.envint.2018.02.014 PubMed PMID: 29499450; PubMed Central PMCID: PMC5899930.
33. Tain YL, Hsu CN. Interplay between maternal nutrition and epigenetic programming on offspring hypertension. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2024 m. gegužės 1 d.;127:109604. doi:10.1016/j.jnutbio.2024.109604
34. Arzate-Mejía RG, Mansuy IM. Epigenetic Inheritance: Impact for Biology and Society—recent progress, current questions and future challenges. *Environ Epigenet.* 2022 m. lapkričio 5 d.;8(1):dvac021. doi:10.1093/eeep/dvac021 PubMed PMID: 36589550; PubMed Central PMCID: PMC9790978.
35. Jiao P, Lu H, Hao L, Degen AA, Cheng J, Yin Z, ir kt. Nutrigenetic and Epigenetic Mechanisms of Maternal Nutrition-Induced Glucolipid Metabolism Changes in the Offspring. *Nutr Rev.* 2025 m. balandžio 1 d.;83(4):728–48. doi:10.1093/nutrit/nuae048 PubMed PMID: 38781288.
36. Reynolds LP, Caton JS. Role of the pre- and post-natal environment in developmental programming of health and productivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 m. gegužės 6 d.;354(1–2):54–9. doi:10.1016/j.mce.2011.11.013 PubMed PMID: 22154989; PubMed Central PMCID: PMC3306485.
37. Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015 m. gruodžio;13(2):499–511. PubMed PMID: 26841638; PubMed Central PMCID: PMC5576178.
38. Soliman A, De Sanctis V, Alaaraj N, Ahmed S, Alyafei F, Hamed N, ir kt. Early and Long-term Consequences of Nutritional Stunting: From Childhood to Adulthood. *Acta Biomed.* 2021 m.;92(1):e2021168. doi:10.23750/abm.v92i1.11346 PubMed PMID: 33682846; PubMed Central PMCID: PMC7975963.
39. Filteau S, PrayGod G, Rehman AM, Peck R, Jeremiah K, Krogh-Madsen R, ir kt. Prior undernutrition and insulin production several years later in Tanzanian adults. *Am J Clin Nutr.* 2021 m. birželio 1 d.;113(6):1600–8. doi:10.1093/ajcn/nqaa438 PubMed PMID: 33740034; PubMed Central PMCID: PMC8168356.
40. Yau B, Ghislain J, Kebede MA, Hughes J, Poitout V. The role of the beta cell in type 2 diabetes: new findings from the last 5 years. *Diabetologia.* 2025 m. spalio 1 d.;68(10):2092–103. doi:10.1007/s00125-025-06499-z
41. Ong TP, Ozanne SE. Developmental programming of type 2 diabetes: early nutrition and epigenetic mechanisms. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2015 m. liepos;18(4):354. doi:10.1097/MCO.0000000000000177
42. Münzberg H, Singh P, Heymsfield SB, Yu S, Morrison CD. Recent advances in understanding the role of leptin in energy homeostasis. *F1000Res.* 2020 m. gegužės 27 d.;9:F1000 Faculty Rev-451. doi:10.12688/f1000research.24260.1 PubMed PMID: 32518627; PubMed Central PMCID: PMC7255681.
43. Hu W, Zhu H, Gong F. Leptin and leptin resistance in obesity: current evidence, mechanisms and future directions. *Endocr Connect.* 2025 m. rugsėjo 29 d.;14(9):e250521. doi:10.1530/EC-25-0521 PubMed PMID: 40932169; PubMed Central PMCID: PMC12486228.

44. Andretta RT, da Silva JC, Garcez A, Kohl IS, Mendes KG, Basso T, ir kt. Association Between Obesity and Serum Leptin Levels in Brazilian Female Shift Workers. *Diseases*. 2025 m. gruodžio;13(12):401. doi:10.3390/diseases13120401
45. Fandiño J, Toba L, González-Matías LC, Diz-Chaves Y, Mallo F. Perinatal Undernutrition, Metabolic Hormones, and Lung Development. *Nutrients*. 2019 m. lapkričio 23 d.;11(12):2870. doi:10.3390/nu11122870 PubMed PMID: 31771174; PubMed Central PMCID: PMC6950278.
46. Castrogiovanni P, Imbesi R. The Role of Malnutrition during Pregnancy and Its Effects on Brain and Skeletal Muscle Postnatal Development. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2017 m. rugsėjo;2(3):30. doi:10.3390/jfmk2030030
47. Lukaszewski MA, Eberlé D, Vieau D, Breton C. Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013 m. lapkričio 15 d.;305(10):E1195–207. doi:10.1152/ajpendo.00231.2013
48. Hoffman F, Boretto E, Vitale S, Gonzalez V, Vidal G, Pardo MF, ir kt. Maternal nutritional restriction during late gestation impairs development of the reproductive organs in both male and female lambs. *Theriogenology*. 2018 m. kovo 1 d.;108:331–8. doi:10.1016/j.theriogenology.2017.12.023
49. Frantz EDC, Aguila MB, Pinheiro-Mulder A da R, Mandarim-de-Lacerda CA. Transgenerational endocrine pancreatic adaptation in mice from maternal protein restriction *in utero*. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2011 m. kovo 1 d.;132(3):110–6. doi:10.1016/j.mad.2011.01.003
50. Reusens B, Theys N, Dumortier O, Goosse K, Remacle C. Maternal malnutrition programs the endocrine pancreas in progeny. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 m. gruodžio 1 d.;94:S1824–9. doi:10.3945/ajcn.110.000729
51. Protein malnutrition during fetal programming induces fatty liver in adult male offspring rats | *Journal of Physiology and Biochemistry* | Springer Nature Link [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2026 m. balandžio 28 d.]. Adresas: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13105-017-0549-1>
52. Miranda RA, de Moura EG, Lisboa PC. Adverse perinatal conditions and the developmental origins of thyroid dysfunction—Lessons from Animal Models. *Endocrine*. 2023 m. vasario 1 d.;79(2):223–34. doi:10.1007/s12020-022-03177-7
53. Kamel M, Barkia A, Nasri M, Rebaï T, Sahnoun Z, Kassis M, ir kt. [Effects of food restriction imposed to adult rats on the bone growth and the histological structure of the thyroid in their youth]. *Pathol Biol (Paris)*. 2012 m. spalio;60(5):296–300. doi:10.1016/j.patbio.2011.08.001 PubMed PMID: 22041177.
54. 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 Biologica Hungarica*. 2006 m. gruodžio 1 d.;57(4):391–402. doi:10.1556/ABiol.57.2006.4.1
55. ERIKSSON JG, KAJANTIE E, OSMOND C, THORNBURG K, BARKER DJP. Boys Live Dangerously in the Womb. *Am J Hum Biol*. 2010 m.;22(3):330–5. doi:10.1002/ajhb.20995 PubMed PMID: 19844898; PubMed Central PMCID: PMC3923652.
56. 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 m.;234(1):41–50. doi:10.1620/tjem.234.41
57. Zhou X, Yang H, Yan Q, Ren A, Kong Z, Tang S, ir kt. Evidence for liver energy metabolism programming in offspring subjected to intrauterine undernutrition during midgestation. *Nutr Metab (Lond)*. 2019 m. kovo 18 d.;16:20. doi:10.1186/s12986-019-0346-7 PubMed PMID: 30923555; PubMed Central PMCID: PMC6423887.
 58. Manetti M. Molecular Morphology and Function of Stromal Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 m. sausio;22(24):13422. doi:10.3390/ijms222413422
 59. Zelko IN, Zhu J, Roman J. Maternal undernutrition during pregnancy alters the epigenetic landscape and the expression of endothelial function genes in male progeny. *Nutr Res*. 2019 m. sausio;61:53–63. doi:10.1016/j.nutres.2018.10.005 PubMed PMID: 30683439; PubMed Central PMCID: PMC6355254.
 60. Wilting J, Becker J, Tsikolia N. Embryonic mesenchyme, mesenchymal tumors and mesenchymal stem cells: need for clarification of cell types and standardization of biomedical terminology. *Cell Mol Life Sci*. 2025 m. lapkričio 14 d.;82(1):401. doi:10.1007/s00018-025-05957-6 PubMed PMID: 41236628; PubMed Central PMCID: PMC12618774.
 61. Plikus MV, Wang X, Sinha S, Forte E, Thompson SM, Herzog EL, ir kt. Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*. 2021 m. liepos 22 d.;184(15):3852–72. doi:10.1016/j.cell.2021.06.024 PubMed PMID: 34297930; PubMed Central PMCID: PMC8566693.
 62. Zupan J. Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Fibroblasts: Their Roles in Tissue Injury and Regeneration, and Age-Related Degeneration. *Fibroblasts - Advances in Inflammation, Autoimmunity and Cancer [Prieiga per internetą]*. IntechOpen; 2021 [žiūrėta 2026 m. kovo 23 d.]. Adresas: <https://www.intechopen.com/chapters/79086> doi:10.5772/intechopen.100556
 63. Plikus MV, Wang X, Sinha S, Forte E, Thompson SM, Herzog EL, ir kt. Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*. 2021 m. liepos 22 d.;184(15):3852–72. doi:10.1016/j.cell.2021.06.024 PubMed PMID: 34297930; PubMed Central PMCID: PMC8566693.
 64. Eckel-Mahan K, Ribas Latre A, Kolonin MG. Adipose Stromal Cell Expansion and Exhaustion: Mechanisms and Consequences. *Cells*. 2020 m. balandžio 2 d.;9(4):863. doi:10.3390/cells9040863 PubMed PMID: 32252348; PubMed Central PMCID: PMC7226766.
 65. Nielsen MO, Kongsted AH, Thygesen MP, Strathe AB, Caddy S, Quistorff B, ir kt. Late gestation undernutrition can predispose for visceral adiposity by altering fat distribution patterns and increasing the preference for a high-fat diet in early postnatal life. *British Journal of Nutrition*. 2013 m. birželio;109(11):2098–110. doi:10.1017/S0007114512004199
 66. Radványi Á, Gyurina K, Rácz E, Kovács I, Méhes G, Röszer T. Adipose Tissue Macrophages of the Human Fetus. *Cells*. 2024 m. spalio 28 d.;13(21):1787. doi:10.3390/cells13211787 PubMed PMID: 39513894; PubMed Central PMCID: PMC11545370.
 67. Zi Y, Ma C, Yang Y, Zhao L, Liu Y, Gao F. Oxidative damage and exocrine dysfunction of ovine fetal pancreas are induced by maternal nutritional restriction. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 2023 m. vasario 27 d.;52:e20220088. doi:10.37496/rbz5220220088

68. Barata LA, Fioretto MN, Felipe VA de A, de Souza PV, Ribeiro IT, Maciel FA, ir kt. Protein Restriction During Pregnancy and Lactation Triggers Steatohepatitis and Adrenal Disorders in Rat Dams: Insights into Maternal Metabolic Health. *Archives of Medical Research*. 2026 m. birželio 1 d.;57(4):103334. doi:10.1016/j.arcmed.2025.103334
69. Franzolin AML, Fioretto MN, Ribeiro IT, Maciel FA, Barata LA, Vitali PM, ir kt. Maternal protein restriction compromises hepatic phenotype and antioxidant defense in postweaning male rats, while females exhibit resilience. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025 m. birželio 20 d.;766:151873. doi:10.1016/j.bbrc.2025.151873 PubMed PMID: 40300334.
70. Vieira ALS, Cordeiro GM, Andrade Felipe VA de, Fioretto MN, Barata LA, Pires MP, ir kt. Endocrine programming of the pituitary–thyroid–adrenal axis: Sex-Specific effects of maternal malnutrition in rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2026 m. kovo 1 d.;613:112715. doi:10.1016/j.mce.2025.112715
71. Cinti S. UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity. *Biochimie*. 2017 m. kovo;134:71–6. doi:10.1016/j.biochi.2016.09.008 PubMed PMID: 27622583.
72. Mo YY, Han YX, Xu SN, Jiang HL, Wu HX, Cai JM, ir kt. Adipose Tissue Plasticity: A Comprehensive Definition and Multidimensional Insight. *Biomolecules*. 2024 m. rugsėjo 27 d.;14(10):1223. doi:10.3390/biom14101223 PubMed PMID: 39456156; PubMed Central PMCID: PMC11505740.
73. Sakaguchi M. Adipose Tissue Dynamics, Thermogenesis, and Interorgan Connections for Preventing Obesity and Metabolic Disorders. *JMA J*. 2024 m. balandžio 15 d.;7(2):172–7. doi:10.31662/jmaj.2023-0218 PubMed PMID: 38721091; PubMed Central PMCID: PMC11074534.
74. Fang B, Zheng C, Ma Y, Wu F, Cheng L, Li Y, ir kt. Inhibited adipogenesis and low-grade inflammation enhance adipocyte hypertrophy in aging adipose tissue. *Food Nutr Health*. 2024 m. spalio 24 d.;1(1):2. doi:10.1007/s44403-024-00006-9
75. Hedbacker K, Lu YH, Dallner O, Li Z, Fayzikhodjaeva G, Birsoy K, ir kt. Limitation of adipose tissue by the number of embryonic progenitor cells. *Elife*. 2020 m. gegužės 26 d.;9:e53074. doi:10.7554/eLife.53074 PubMed PMID: 32452759; PubMed Central PMCID: PMC7253174.
76. Neel JV. Diabetes mellitus: a „thrifty“ genotype rendered detrimental by „progress“? *Am J Hum Genet*. 1962 m. gruodžio;14(4):353–62. PubMed PMID: 13937884; PubMed Central PMCID: PMC1932342.
77. Stankevič J, Audickaitė A, Šilovė S, Šimčikas V, Cesiulis H, Skujienė G, ir kt. EFFECT OF IONISED (ELECTROLYSED) WATER ON THE RAT EMBRYO DEVELOPMENT. *Journal of Environmental Engineering and Landscape Management*. 2020 m. sausio 24 d.;28(1):28–35. doi:10.3846/jeelm.2020.11831
78. Laurinaviciute. Maternal Undernutrition Model of Two Generations of Rats: Changes in the Aged Retina. *Histology and Histopathology*. 2022 m.;38(04):409–22. doi:10.14670/HH-18-522
79. Laurinaviciute G, Jakimaviciene EM, Simkunaite-Rizgeliene R, Galgauskas S, Cepulienė R, Tutkuvienė J. Visual acuity and eye parameters in relation to body size, shape and composition, considering maternal undernutrition during pregnancy. *homo*. 2025 m. gruodžio 18 d.;76(1):25–40. doi:10.1127/homo/2025/1906

80. Wells JCK. Natural selection and human adiposity: crafty genotype, thrifty phenotype. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023 m. rugsėjo 11 d.;378(1885):20220224. doi:10.1098/rstb.2022.0224 PubMed PMID: 37482776; PubMed Central PMCID: PMC10363707.
81. Hinte LC, Castellano-Castillo D, Ghosh A, Melrose K, Gasser E, Noé F, ir kt. Adipose tissue retains an epigenetic memory of obesity after weight loss. *Nature.* 2024 m. gruodžio;636(8042):457–65. doi:10.1038/s41586-024-08165-7 PubMed PMID: 39558077; PubMed Central PMCID: PMC11634781.
82. (PDF) Prenatal Development of Muscle and Adipose and Connective Tissues and Its Impact on Meat Quality. ResearchGate. 2026 m. gegužės 2 d. doi:10.22175/mmb.16230
83. Karunaratne JF, Ashton CJ, Stickland NC. Fetal programming of fat and collagen in porcine skeletal muscles. *Journal of Anatomy.* 2005 m.;207(6):763–8. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00494.x
84. Hoffman M. The Effect of Poor Maternal Nutrition on the Growth and Development of Offspring. Doctoral Dissertations [Prieiga per internetą]. 2014 m. lapkričio 19 d. Adresas: <https://digitalcommons.lib.uconn.edu/dissertations/588>
85. Bartuškienė V. Augimo programavimas prenataliniu laikotarpiu: eksperimentinis motininių žiurkių nepakankamos mitybos ir palikuonių fizinės būklės sąsajų tyrimas [Prieiga per internetą]. Vilniaus universitetas.; 2016 [žiūrėta 2026 m. gegužės 9 d.]. Adresas: <https://epublications.vu.lt/object/elaba:19835265/>
86. Antar SA, Ashour NA, Marawan ME, Al-Karmalawy AA. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023 m. vasario 16 d.;24(4):4004. doi:10.3390/ijms24044004 PubMed PMID: 36835428; PubMed Central PMCID: PMC9963026.
87. Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI J.* 2021 m.;20:1431–45. doi:10.17179/excli2021-4072 PubMed PMID: 34737685; PubMed Central PMCID: PMC8564917.
88. Ibrahim KG, Usman D, Bello MB, Malami I, Abubakar B, Bello Abubakar M, ir kt. Rodent models of metabolic disorders: considerations for use in studies of neonatal programming. *Br J Nutr.* 2022 m. rugsėjo 14 d.;128(5):802–27. doi:10.1017/S0007114521003834