

## Wybrane aspekty zespołu IUGR u zwierząt

Anna Rekiel, Barbara Królewska

*Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Wydział Nauk o Zwierzętach,  
Katedra Szczegółowej Hodowli Zwierząt, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa*

**W**ewnętrzmaciczne opóźnienie wzrostu, definiowane jako osłabiony wzrost i rozwój płodów ssaków lub ich organów w czasie ciąży (IUGR), stanowi ważny problem w produkcji zwierzęcej.

Ograniczenie wzrostu płodowego obniża przeżywalność noworodków, hamuje rozwój postnatalny i efektywność wykorzystania paszy u potomstwa, negatywnie wpływa na budowę ciała i jakość mięsa, trwale osłabia zdrowie i obniża wyniki produkcyjne zwierząt (Wu i in., 2004 a; 2006).

Różne czynniki kształtują rozmiar i funkcje łożyska, maciczno-łożyskowy przepływ krwi, odżywienie i dotlenienie płodów, ich gospodarkę hormonalną i procesy metaboliczne, co decyduje o wzroście płodów. Zmiany w żywieniu i hormonalnym stanie płodu mogą skutkować zmianą struktury, fizjologii, metabolizmu i poporodowego wzrostu potomstwa.

Upośledzona synteza łożyskowa tlenu azotu (główny czynnik angiogeny oraz rozszerzający naczynia) i poliamin (kluczowe regulatory syntezy DNA i białka) mogą stanowić wyjaśnienie etiologii IUGR w odpowiedzi na niedożywienie lub przekarmienie od strony matki. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że stan odżywienia matki może zmienić epigenetyczny stan genomu płodu (utrzymujące się zmiany ekspresji genów poprzez metylację DNA oraz modyfikację histonów). Wskazuje to na molekularne mechanizmy i rolę odżywiania matki w programowaniu płodu/ów i imprintingu genomowego (Wu i in., 2004 a).

Celem pracy jest przedstawienie, w oparciu o wyniki badań, wybranych aspektów zespołu wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu u zwierząt gospodarskich i laboratoryjnych.

### **Wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu (IUGR – Intrauterine growth retardation)**

Jako kryterium wykrywania IUGR jest używana masa urodzeniowa lub masa ciała płodu w stosunku do „wieku ciąży”. Jest to cecha łatwo mierzalna. Występujący naturalnie i wywołany wpływem środowiska (np. przekarmieniem i niedożywieniem, stresem cieplnym, chorobami i toksynami) IUGR zbadano i udokumentowano dość dokładnie u zwierząt gospodarskich, w tym monorodnych – bydła, kóz, koni, owiec i wielorodnych – świń (Wu i in., 2004 a; Ferguson, 2005; Wallace i in., 2005; Rekiel i in., 2014 a) oraz u wielorodnych małych ssaków – psów, myszy, szczurów, królików, świnek morskich (Wootton i in., 1983; Figueroa i in., 2012; Piotrowska, 2012; van Vliet i in., 2013). W ostatnim półwieczu zintensyfikowano badania, dotyczące wymagań pokarmowych różnych ssaków, w tym zwierząt gospodarskich, towarzyszących i laboratoryjnych. IUGR stanowi jednak ciągle ważny problem produkcyjny, gdyż wiedza na temat wpływu żywienia na mechanizmy regulujące wzrost płodu/ów ciągle jest niepełna.

Wzrost (podwyższenie liczby i rozmiaru komórek oraz masy tkanek) i rozwój (zmiany w strukturze i funkcjonowaniu komórek i tkanek) płodu to złożony proces biologiczny, na który wpływają czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe oraz dojrzałość matek (Redmer i in., 2004; Gootwine, 2005). U zwierząt gospodarskich, w tym u gatunków wielorodnych, występują znaczne straty zarodków w okresie przed, podczas i po implantacji. Ponadto, z powodu wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu występują znaczne straty płodów; stwierdza się je w początkowym, środkowym

i końcowym okresie ciąży (Wu i in., 2006; Rekiel i in., 2010). Oprócz założeń genetycznych, przekazywanych przez rodziców, na wzrost i rozwój płodu/ów wpływają czynniki środowiskowe. Najważniejsze z nich to: odżywianie matki (niskie/wysokie spożycie paszy w stosunku do zapotrzebowania oraz brak zbilansowania składników pokarmowych), złe wchłanianie jelitowe u matek, mała ilość płynów – owodniowego i omocznioowego, pobranie substancji toksycznych, temperatura otoczenia (środowiska), odbiegająca znacząco od strefy komfortu cieplnego dla samic różnych gatunków oraz ich stanu fizjologicznego, stres, zaburzenia metaboliczne, zakłócenia mechanizmów homeostazy u matek i/lub płodu/ów, niewydolność lub zaburzenia ze strony macicy, trzonu macicy lub łożyska, a także złe warunki utrzymania (McEvoy i in., 2001; Redmer i in., 2004; Wu i in., 2004 a; Rekiel i in., 2010). Wpływają one na pojemność łożyska, maciczno-łożyskowy transfer składników odżywczych i tlenu od matki do płodu, środowisko hormonalne płodu oraz szlaki metaboliczne (Bell i Ehrhardt, 2002). Wpływ stresujących warunków w macicy jest zależny od ich natury, intensywności, częstotliwości i okresu ciąży.

Terminem „pojemność macicy” określa się fizjologiczne i biochemiczne ograniczenia „nałożone” na wzrost i rozwój płodu przez macicę (Bazer i in., 1969). Wpływ pojemności macicy na wzrost płodu potwierdzili w badaniach Allen i in. (2002), a odżywiania matki Redmer i in. (2004). Środowisko macicy może wpływać na wielkość płodów, co wykazano np. u różnych ras świń (Wilson, 2002). Przeprowadzono wiele badań, których celem była identyfikacja wrażliwych żywieniowo okresów we wroście i rozwoju zarodków oraz płodów. Uzyskane przez Robinson i in. (1999), Rehfeldt i in. (2004), Ferguson (2005), Ji i in. (2005), Vinsky i in. (2006) dane wskazują, że prenatalny wzrost wszystkich ssaków wyższych (łożyskowych) jest zależny od bezpośredniego i pośredniego wpływu odżywiania matki na wszystkich etapach między dojrzewaniem oocyta a porodem.

Chociaż genom płodu odgrywa ważną rolę w potencjale wzrostu w macicy, coraz więcej dowodów wskazuje na to, że wewnątrzmaciczne środowisko jest najważniejszym wyznacznikiem wzrostu płodu (Wilson, 2002). Jedną z wielu przyczyn wystąpienia IUGR jest dys-

proporcja między pojemnością macicy a potencjalną wielkością płodu. U zwierząt domowych (bydła, owiec, koni), po przeniesieniu zarodków od genetycznie większej matki do samicy biorczyni o mniejszej pojemności macicy pojawiały się wśród potomstwa przypadki IUGR (Allen i in., 2002). Zdarza się to również wówczas, gdy zarodki są przenoszone do tzw. większych biorczyń. Dodatkowo, środowisko wewnątrzmaciczne dla pojedynczego płodu może mieć większe znaczenie w etiologii chorób przewlekłych, występujących w dorosłym wieku zwierząt niż geny płodu (Wu i in., 2004 a).

Dysfunkcje jelit i dróg oddechowych, które występują u noworodków z zespołem IUGR, są głównymi czynnikami predysponującymi je do większej śmiertelności przed odsadzeniem (Rossdale i Ousey, 2002). Te osobniki, które przeżywają pierwsze dni po narodzinach, często są narażone w okresie postnatalnym na zwiększone ryzyko zaburzeń pokarmowych, oddechowych, krążeniowych i neurologicznych. Noworodki, których wewnątrzmaciczny wzrost jest opóźniony z powodu małego łożyska lub ciężkiego niedożywienia, wykazują objawy hipoglikemii (obniżonego poziomu cukru we krwi) oraz hipoksemii (obniżonego ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej). Są też podatne na hipotermię (obniżenie temperatury wewnętrznej organizmu poniżej normalnego zakresu jej zmian; ujemny bilans cieplny), będącą odpowiedzią na niskie temperatury powietrza (otoczenia) (Wu i in., 2004 a). W porównaniu z potomstwem o wysokiej lub normalnej masie ciała przy urodzeniu, noworodki z zespołem IUGR – jagnięta, cielęta, prosięta, źrebięta, częściej padają oraz potrzebują więcej czasu, aby przystosować się do życia postnatalnego. Młode cięższe w chwili urodzenia są bardziej żywotne i szybciej dostosowują się do pozamacicznego środowiska (Ginther i Douglas, 1982; Wu i in., 2004 a, O’Dowd i in., 2008; Symonds i in., 2010).

Mimo ciągłej poprawy zarządzania stadem oraz intensywnych badań w zakresie wymagań odżywczych ssaków z wykorzystaniem nowoczesnych technik analitycznych, IUGR nadal stanowi poważny problem w hodowli zwierząt z powodu niepełnej wiedzy na temat wpływu żywienia na mechanizmy regulacji wzrostu płodów (Wu i in., 2004 a; McMillen i Robinson, 2005; Murphy i in., 2006).

## IUGR u zwierząt gospodarskich

W intensywnych systemach produkcji zwiększenie rentowności jest sprawą priorytetową. Postnatalne konsekwencje syndromu IUGR mogą jednak znacząco obniżać parametry zdrowia oraz wyniki użytkowe. Jest to szczególnie ważne u zwierząt gospodarskich, ale też powszechnie badane u zwierząt laboratoryjnych, modelowych (tab. 1). U gatunków monorodnych – krów, koni, owiec – IUGR jest zjawiskiem naturalnym w przypadku ciąży mnogich. Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, dokonanego przez Mróz i in. (2014), u kłaczy dąży się do zachowania jednego żywego zarodka lub płodu. W przypadku bydła, owiec i kóz ciążę mnogie są pożądane przez hodowców. Zwiększenie liczby młodych, a w efekcie produkcji żywca rzeźnego, np. wołowego, można uzyskać stosując embriotransfer, hormonalne wywołanie jajeczkowania oraz twinning (ciążę bliźniacze) (Guerra-Martinez i in., 1990). Zwiększoną produkcję jagnięciny można uzyskać, stosując selekcję genetyczną, zwiększającą plenność maciorek (Gootwine i in., 2001). Jednak, zwiększenie liczby płodów w macicy bez zwiększenia jej

pojemności powoduje relatywną niewydolność łożyska i niską masę urodzeniową młodych (Gootwine i in., 2006). Do niewydolności macicy przyczynia się często fizjologiczna niedojrzałość samic. Chęć zmaksymalizowania wydajności produkcyjnej zwierząt gospodarskich powoduje użytkowanie rozrodcze przed osiągnięciem masy ciała dojrzałego osobnika. Jak podaje w opracowaniu przeglądowym Chappell (1993), powszechna jest praktyka kojarzenia jarek z trykami po uzyskaniu przez nie jedynie 2/3 masy ciała celem uzyskania pierwszego wykotu w wieku około jednego roku. Podobnie dzieje się z jałówkami, które są zapładniane i zachodzą w pierwszą ciążę po uzyskaniu 70–80% dojrzałości.

Masa potomstwa urodzonego przez pierwiastki niedojrzałe przy kryciu/inseminacji, tj. jagniąt, cieląt, źrebiąt, jest zazwyczaj mniejsza o 10–15% w porównaniu do potomstwa urodzonego przez samice, które osiągnęły dojrzałość rozplodową (Bellows i Short, 1978; Wilsher i Allen, 2003). Obniżenie masy ciała noworodków wynika z faktu konkurencji matki i płodów o składniki odżywcze w czasie ciąży (Redmer i in., 2004; Wu i in., 2004 a).

Tabela 1. Postnatalne konsekwencje IUGR u zwierząt (wg różnych autorów)

Table 1. Postnatal consequences of intrauterine growth retardation in animals (according to different authors)

Cechy – Item	Gatunki Species	Źródło – References
1	2	3
Skład tuszy i jakość mięsa: zmniejszenie liczby włókien mięśniowych, zwiększenie otłuszczenia i masy tłuszczu śródmięśniowego, obniżenie jakości mięsa <i>Carcass composition and meat quality: reduced number of muscle fibres, increased fatness and weight of intramuscular fat, decreased meat quality</i>	świnie, owce <i>pigs, sheep</i>	Pond i in., 1969; Powell i Aberle, 1980; Greenwood i in., 1998, 2000; Bee, 2004; Gondret i in., 2005; Symonds i in., 2006; Rehfeldt i in., 2008; Rekiel i in., 2014 b
Zaburzenia sercowo-naczyniowe: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności śródbłonnków <i>Cardiovascular disorders: coronary artery diseases, arterial hypertension, epithelial dysfunction</i>	owce, szczury <i>sheep, rats</i>	Ozaki i in., 2000 oraz Giussani i in., 2003 i Fowden i in., 2005 za Wu i in., 2006; Wlodek i in., 2007
Obniżenie tempa wzrostu, w tym mięśni szkieletowych oraz pogorszenie wykorzystanie paszy <i>Reduced rate of growth, including skeletal muscles, poorer feed conversion</i>	świnie, owce, konie <i>pigs, sheep, horses</i>	Hegarty i Allen, 1978 za Wu i in., 2006; Greenwood i in., 1998, 2000; Allen i in., 2004; Symonds i in., 2010; Bocian i in., 2011; Rekiel i in., 2013 b; Królewska i in., 2014
Obniżenie wyników sportowych <i>Poorer sport performance</i>	konie <i>horses</i>	Rossdale i Ousey, 2002
Zaburzenia kostnienia, osłabienie kośćca, osteoporoza, osteochondroza – <i>Ossification disorders, weaker skeleton, osteoporosis, osteochondrosis</i>	konie, szczury <i>horses, rats</i>	Romano i in., 2009; van der Heyden i in., 2013

1	2	3
Nierównowaga hormonalna: wzrost glikokortykoidów i reniny w surowicy krwi, obniżenie poziomu insuliny, hormonu wzrostu, IGF-I i hormonów tarczycy <i>Hormonal imbalance: increase in blood plasma glucocorticoids and rennin, reduced levels of insulin, growth hormone, IGF-I and thyroid hormones</i>	owce <i>sheep</i>	Wallace i in., 2001; 2005 oraz Fowden i in., 2005 za Wu i in., 2006
Zaburzenia metaboliczne: insulinooporność, zaburzenia czynnościowe komórek $\beta$ , zaburzenia przemian tłuszczowych, nietolerancja glukozy, zakłócenia homeostazy energetycznej, otyłość (zapasienie) i problemy rozrodcze, syndrom metaboliczny, zespół Cushinga, cukrzyca typu II, stres oksydacyjny, zaburzenia czynnościowe mitochondriów <i>Metabolic disorders: insulin resistance, <math>\beta</math> cell dysfunction, fat metabolism disorders, glucose intolerance, disturbances in energy homeostasis, obesity (overfeeding) and reproductive problems, metabolic syndrome, Cushing's syndrome, type 2 diabetes mellitus, oxidative stress, mitochondrial dysfunction</i>	owce, konie, szczury <i>sheep, horses, rats</i>	Wallace i in., 2005; Da Silva i in., 2001 oraz Fowden i in., 1994, 2005 za Wu i in., 2006; Johnson, 2002; Vick i in., 2006; Siebel i in., 2008; Geor i Frank, 2009; Peugnet i in., 2014
Zdrowie i dostosowanie w okresie okołoporodowym: wzrost zachorowalności i śmiertelności, redukcja przeżywalności, zwiększenie martwych urodzeń <i>Periparturient health and adaptation: increased morbidity and mortality, reduced survival, increased stillbirths</i>	świnie, owce, konie, szczury <i>pigs, sheep, horses, rats</i>	Ginther i Douglas, 1982; Mellor, 1983 oraz Quiniou i in., 2002 za Wu i in., 2006; Rossdale i in., 2002; O'Dowd i in., 2008; Symonds i in., 2010; Bocian i in., 2011; Królewska i in., 2014
Zaburzona czynność organów i ich nieprawidłowy rozwój: gonady (jajniki, jądra), mózg, serce, jelito cienkie, wątroba, grasica, mieszki włosowe, gruczoły mlekowe <i>Dysfunction and abnormal development of organs: gonads (ovaries, testicles), brain, heart, small intestine, liver, thymus, hair follicles, mammary glands</i>	świnie, owce <i>pigs, sheep</i>	Widdowson, 1971; Wigmore i Stickland, 1983; Da Silva i in. 2001, 2003; van Vliet i in., 2013

Samoistne zjawisko IUGR pojawia się często u matek o ciąży wielopłodowych (Wootton in., 1983). Łączna masa łożyska zwiększa się, ale jego masa, przypadająca na płód zmniejsza się, co powoduje względną niewydolność łożyska (Redmer i in., 2004). U owiec masa urodzeniowa jagnięcia z ciąży trójacznej lub bliźniaczej stanowi odpowiednio 62 i 78% masy jagnięcia z ciąży pojedynczej (Gootwine, 2005). Jest to ważne produkcyjnie, gdyż bliźnięta stanowią u owiec około 40–50% wszystkich ciąży. U samic w dobrej kondycji, żywionych zgodnie z zapotrzebowaniem, ciąża wielopłodowa spowalnia wzrost płodu, zmniejsza ilość włókien mięśniowych i masę mięśni szkieletowych u noworodków; zaobserwowano to u potomstwa owiec (Greenwood i in., 2000), jałówek i krów (Guerra-Martinez i in., 1990) oraz koni (Rossdale i Ousey, 2002).

Całkowite tempo wzrostu płodu jest

bardzo intensywne w późnym okresie ciąży, jednak spożycie paszy przez matkę może wtedy zmniejszać się nawet o 30–35%. Takie ograniczenie zaobserwowano u krów w ostatnich 3 tygodniach trwania ciąży. Jak podaje Grummer (1995), konsekwencją jest niedożywienie płodu i niska masa ciała urodzonego cielęcia.

Niedożywienie matek może wiązać się z matczyną insulinoopornością, stopniowo rozwijającą się u krów i kłaczy oraz loch w późnej ciąży (Bell i in., 2000; Hoffman i in., 2003). Wynika ona z niezdolności wątroby i mięśni szkieletowych do utleniania kwasów tłuszczowych, uwalnianych z tkanki tłuszczowej w odpowiedzi na negatywny bilans energetyczny (Ferguson, 2005). Wzrost w osoczu i tkankach poziomu wolnych kwasów tłuszczowych jest zdaniem Jobgen i in. (2006) głównym czynnikiem insulinooporności. Może ona pozornie zwiększać dostępność glukozy i aminokwasów

dla płodu, ale faktycznie przekazywanie jest osłabione. Insulina stymuluje syntezę i hamuje degradację białek mięśni, zwiększa insulinooporność i ogólny poziom proteolizy, a tym samym stężenie w osoczu methylargininy – pochodnej białka, będącej inhibitorem śródbłonkowej syntezy tlenku azotu [NO] (Marliss i in., 2006). Ze względu na to, że NO jest głównym regulatorem maciczo-łożyskowego przepływu krwi, ciężka insulinooporność upośledza łożyskowy transport składników odżywczych i tlenu w późnym okresie ciąży (Bird i in., 2003). Na tej podstawie Kemp i in. (1996) stwierdzili, że niska tolerancja glukozy u prośnych loch przyczynia się do wzrostu śmiertelności prosiąt po urodzeniu.

Przekarmianie, podobnie jak niedożywienie, ma negatywny wpływ na rozwój płodów. Karmienie klaczy, prowadzące do otyłości może nie tylko ograniczyć rozwój płodu, ale nawet spowodować jego śmierć (Pugh, 1993). Przekarmianie mlecznych krów podczas późnej ciąży jest związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia macicy, wystąpieniem ketozy, gorączki mlecznej czy torbieli jajników. „Przekondycjonowane” krowy zmniejszają przedporodowe pobieranie pokarmu, co przyczynia się do pogorszenia stanu odżywienia matki i płodu (Ferguson, 2005).

U nowo narodzonych źrebaków „IUGR”, w tym bliźniąt, stwierdza się niedojrzałość i dysfunkcję wielu narządów wewnętrznych oraz problemy z układem szkieletowym, oddechowym i odpornościowym, co ogranicza szanse ich przeżycia (Ginther i Douglas, 1982; van den Heyden, 2013). Syndrom drugiego dnia u źrebiąt może wynikać z IUGR. Przy tym zespole stan ogólny młodych zwierząt pogarsza się ze względu na niewydolność oddechową i metaboliczną (Rossdale i Ousey, 2002; Peugnet i in., 2014). Wykorzystując w badaniach technikę embriotransferu, wykazano na przykładzie koni, że wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu doprowadza do trwałego obniżenia wzrostu w ciągu całego życia (Allen i in., 2004). Dlatego, młode zwierzęta z syndromem IUGR wymagają szczególnej opieki, generującej dodatkowe koszty w procesie produkcji. Słaba kondycja nowo narodzonych osobników pogarsza się znacznie, gdy zespołowi ograniczonego wzrostu płodowego towarzyszy przedwczesny poród. Takie

przypadki stwierdzono między innymi u przekarmionych owiec (Wallace i in., 2001) oraz niedożywionych klaczy (Rossdale i Ousey, 2002).

Gootwine i in. (2006) odnotowali zwolniony poporodowy wzrost jagniąt „IUGR”. Noworodki te, w porównaniu z jagniętami o dużej masie ciała przy urodzeniu, rosły wolniej w ciągu pierwszych 2 tygodni życia, wykazując niższe wskaźniki efektywności wykorzystania energii paszy na odłożenie białka i tłuszczu (Greenwood i in., 1998). Charakteryzowały się też niższą śródmięśniową koncentracją DNA oraz wolniejszym poporodowym wzrostem mięśni szkieletowych (Greenwood i in., 2000). Liczba włókien mięśniowych była u nich zmniejszona, co ograniczało kompensacyjny wzrost mięśni. Jagnięta miały mniejszą procentową zawartość kości i mięśni oraz większy udział tłuszczu w tuszy (Simmons i Tem, 1981; Greenwood i in., 1998).

W badaniach Guerra-Martinez i in. (1990) efektywność wykorzystania paszy była mniejsza u bliźniąt w porównaniu do pojedynczych jagniąt. Cielęta o niskiej masie urodzeniowej również rosły wolniej do odsadzenia w porównaniu do tych, których masa ciała przy urodzeniu była duża (Cundiff i in., 1986). Wyniki przytaczanych eksperymentów potwierdzają negatywny wpływ IUGR na poporodowe wykorzystanie składników pokarmowych i wzrost zwierząt. Zwierzęta gospodarskie są chowane w celu produkcji mięsa i ubijane w młodym wieku, po stabilizacji w zakresie tworzenia i odkładania białek mięśniowych; u osobników „IUGR” wzrost i rozwój mięśni jest zwolniony.

U zwierząt, przeznaczonych do hodowli i użytkowania rozplodowego, zespół IUGR wpływa ujemnie na wydajność rozrodczą; dotyczy to zarówno samic, jak i samców. Stwierdzono, że jarki urodzone jako pojedynki, charakteryzujące się dużą masą ciała przy urodzeniu, osiągały dojrzałość w młodszym wieku i przy większej masie w porównaniu z jagniętami z miotów bliźniaczych. W przypadku owiec, u żeńskich płodów z zespołem IUGR ilość pęcherzyków jajnikowych była mniejsza niż u normalnie rosnących płodów, co ograniczało pulę pęcherzyków w dorosłym życiu. Podobne zjawisko zaobserwowano u prosiąt „IUGR” (Da Silva i in., 2003). Jagnięta o niskiej masie urodzeniowej, przede wszystkim z ciąży mnogich,

charakteryzuje słabszy rozwój macicy niż jagnięta o normalnej masie ciała przy urodzeniu, co może mieć niekorzystny wpływ na późniejszy wzrost łożyska i pojemność macicy. U tryczków niska masa urodzeniowa jest związana z opóźnieniem rozpoczęcia dojrzewania hormonalnego i wzrostu jąder (Da Silva i in., 2001).

U świń najczęściej dochodzi naturalnie do IUGR, co wynika z dużej płodności gatunku. W zaawansowanej ciąży pojemność macicy staje się czynnikiem ograniczającym wzrost płodów. Ich rozwój zależy od położenia i liczby; umieszczone na końcach rogów macicy są większe niż w środku, co wynika z różnicy ciśnienia krwi i stopnia odżywienia (Rekiel i in., 2010). Wzrost różnicy w masie płodów powiększa się w późnej ciąży, gdy liczba płodów przekracza 5 na róg (Perry i Rowell, 1969). Przy urodzeniu prosię z zespołem IUGR może osiągać tylko 1/2–1/3 masy ciała największego prosięcia z miotu (Widdowson, 1971).

Odpowiednie żywienie jest istotnym czynnikiem, wpływającym na przebieg ciąży i laktacji, a przez to na wzrost, rozwój i przeżywalność potomstwa. Niskie spożycie paszy przez lochy karmiące w laktacji poprzedzającej krycie/inseminację powoduje mobilizację rezerw organizmu do produkcji mleka i skutkuje ciężkim stanem katabolicznym oraz wydłużonym okresem czasu, jaki mija od porodu do rui po odsadzeniu miotu (Cole, 1990). Kiedy locha zachodzi w ciążę, stan niedożywienia z okresu poprzedniego, w połączeniu z ograniczonym pobraniem paszy przez lochę prośną, wpływa negatywnie na wzrost i rozwój wczesnych zarodków i płodów (Ji i in., 2005; Vinsky i in., 2006; Rekiel i in., 2013 b; 2014 a).

Zarówno niedożywienie, jak i przekarmianie prośnych loch powoduje opóźnienie wzrostu płodów (Cole, 1990). Nadmiernie wysoka zawartość energii i/lub białka w mieszance, podawanej samicy po kryciu i we wczesnej ciąży, zwiększa śmiertelność zarodków i płodów. W eksperymencie Bee (2004) większe o około 43% spożycie białka i energii do 50. dnia ciąży (w stosunku do standardowego poziomu żywienia ciężarnych loch wieloródek) spowodowało zmniejszenie masy ciała noworodków. W eksperymencie przeprowadzonym przez Han i in. (2000) przekarmienie prowadziło do osłabienia rozwoju płodów i przeżywalności poporodowej.

Jelito cienkie odgrywa ważną rolę w końcowym trawieniu i wchłanianiu składników odżywczych, a tym samym w poporodowym wzroście zwierząt (Wu, 1998). Naturalnie występujący lub eksperymentalnie indukowany IUGR wiąże się z jego nieprawidłową morfologią, co pogarsza wykorzystanie składników odżywczych (Wang i in., 2005) i prowadzi do zakłóceń w rozwoju mięśni szkieletowych (Greenwood in., 2000). Noworodki „IUGR” często cierpią na martwicze zapalenie jelit. Upośledza ono pracę jelit, w tym syntezę argininy, niezbędnego dla noworodków aminokwasu, który w mleku lochy jest aminokwasem deficytowym. Martwicze zapalenie jelit jest jedną z głównych przyczyn śmierci noworodków (Wu i in., 2004 b).

U płodów i prosiąt „IUGR” w porównaniu do płodów/osobników o optymalnej masie ciała, tempo wzrostu jest wolniejsze, a zawartość tłuszczu śródmięśniowego i tkanki łącznej (kolagenu I) większa (Wolter i in., 2002; Karunaratne i in., 2005; Rehfeldt i in., 2008; Bocian i in., 2011; Rekiel i in., 2013 a; Królewska i in., 2014; Rekiel i in., 2014 b). Zmiana ilości i wielkości włókien mięśniowych pierwotnych i wtórnych oraz udziału adipocytów w okresie prenatalnym skutkuje w okresie postnatalnym oraz po zakończeniu tuczu zwierząt gorszą jakością surowca rzeźnego i wieprzowiny (Gondret i in., 2005). Potwierdzają to wyniki badań własnych (Rekiel i in., 2014 b), w których określano zależność między masą ciała prosiąt przy urodzeniu a jakością surowca rzeźnego i mięsa wieprzowego. Wyniki eksperymentów, prowadzonych w różnych ośrodkach przez zespoły badaczy, cytowane w pracy Rekiel i in. (2014 b) (m.in. Heyer i in., 2004; Gondret i in., 2006; Lawlor i in., 2007; Bérard i in., 2008; Lösel i in., 2009; Beaulieu i in., 2010; Fix i in., 2010; Lawlor i in., 2007; Rehfeldt i in., 2012; Oksbjerg i in., 2013), również dostarczają informacji, potwierdzających wpływ prenatalnego odżywienia na masę ciała przy urodzeniu oraz postnatalny wzrost, rozwój i jakość surowca rzeźnego. U prosiąt „IUGR”, w porównaniu do osobników o optymalnej dla gatunku masie ciała (ok. 1,5 kg), odnotowuje się szereg zmian strukturalnych i funkcjonalnych. Najważniejsze z nich to zmniejszony udział typów włókien mięśniowych, większa zawartość tłuszczu śródmięśniowego, mniejsza synteza białka oraz mniejsza masa

mięśni szkieletowych, słabe wykorzystywanie paszy i wolniejsze tempo wzrostu od urodzenia do uboju (Pond i in., 1969; Powell i Aberle, 1980; Wigmore i Stickland, 1983; Wolter i in., 2002; Gondret i in., 2005; Bocian i in., 2011; Rekiel i in., 2013 a,b; 2014 a). Im dłuższy jest okres wewnątrzmacicznego ograniczenia dostępu do substancji odżywczych, tym mniejsze są zdolności świń z zespołem IUGR do odzyskania prawidłowej kondycji.

Przytoczone przykłady, związane z IUGR u zwierząt gospodarskich, wskazują na potrzebę stałego badania istniejącego problemu w celu przeciwdziałania niekorzystnym zjawiskom, które mu towarzyszą oraz są jego konsekwencją.

### IUGR u zwierząt laboratoryjnych

W celu określenia przyczyn, mechanizmów oraz skutków zjawiska wewnątrzmacicznego opóźnionego wzrostu, przeprowadzono szereg badań na zwierzętach laboratoryjnych, przede wszystkim szczurach. Doświadczalnie wywoływano niewydolność maciczno-łożyskową poprzez zamknięcie naczyń krwionośnych lub ograniczano żywienie w okresie ciąży, co w efekcie skutkowało pojawieniem się potomstwa z zespołem IUGR (Haugaard i Bauer, 2001; MacLennan i in., 2004).

W badaniach Holemans i in. (2003), podczas których matki w drugiej połowie ciąży żywiono dietą niskobiałkową (około 50% zapotrzebowania), stwierdzono znacząco większą liczbę urodzeń potomstwa z objawami IUGR. Niskiej masie ciała przy urodzeniu towarzyszyły m.in. osłabiona proliferacja komórek  $\beta$  wysp trzustki, zwiększenie apoptozy i unaczynienia trzustki, obniżenie produkcji insuliny. Za przyczynę tych zmian uznano ograniczenie transportu aminokwasów z organizmu matki do płodu przez łożysko (Malandro i in., 1996; Holemans i in., 2003). Stwierdzono, że dieta niskobiałkowa może upośledzić aktywność systemu transportu aminokwasów w łożysku, a zmiany, będące wynikiem ich braku, uznano za nieodwracalne. Podawanie aminokwasów po urodzeniu nie zwiększa wydzielania insuliny oraz liczby komórek  $\beta$  w wyspach trzustki (Dahri i in., 1991).

U noworodków z zespołem IUGR mogą pojawiać się zmiany genetyczne (Park i in.,

2008). Mechanizm spowolnionego różnicowania się komórek  $\beta$  wysp trzustki u szczurów, wywołany IUGR, sprowadza się do zaburzeń w procesie metylacji DNA, które objawiają się brakiem odpowiedniego kompleksu histonu H3 i H4 (H3K4me3), a pojawieniem się nieprawidłowego kompleksu H3K4me2, będącego wynikiem błędnej acetylacji białek DNA (Park i in., 2008). W efekcie tej zmiany, prawidłowe białko USF-1, które jest niezbędne do rozpoczęcia transkrypcji, nie ma możliwości przyłączenia się do promotora genu Pdx-1. Konsekwencją jest znaczne ograniczenie transkrypcji Pdx-1 przez obecność kompleksu inhibitora transkrypcji (mSin3AHDAC1-DNMT1) (Park i in., 2008). U osobników z IUGR odnotowano o 50% mniej mRNA, czynnika różnicującego Pdx-1 (czynnik transkrypcyjny w komórkach trzustki i dwunastnicy, odpowiedzialny za różnicowanie się komórek  $\beta$  wysp trzustki). Skutkiem tych zaburzeń jest zahamowanie procesu różnicowania się komórek  $\beta$  i zmniejszenie wydzielania insuliny, czego efektem jest cukrzyca (Park i in., 2008).

Zjawisko IUGR u szczurów jest powiązane z opóźnieniem dojrzewania, zarówno u samic jak i u samców, a zachowania związane z rozrodem są często niezauważalne (Kennedy i Mitra, 1963). Masa ciała i całkowita ilość tkanki tłuszczowej jest znacząco zmniejszona u osobników „IUGR” w porównaniu do zwierząt o prawidłowej budowie i masie ciała. IUGR u szczurów objawia się również zmienioną tolerancją glukozy (Engelbregt i in., 1997; Houdijk i in., 1997; Engelbregt i in., 2000; Siebel i in., 2008).

U szczurów występuje IUGR typu asymetrycznego, przy którym u płodów występują takie zaburzenia, jak hypoinsulinemia, hypoglikemia, kwasica, niedolenienie (MacLennan, 2004). Młodociane osobniki „IUGR” wykazują insulinooporność, a dorosłe cierpią na cukrzycę z hipertriglicydemią, hiperglikemią i hiperinsulinemią (Simmons i in., 2001).

Wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu badano też u królików. Zespół objawiał się nie tylko znacząco mniejszą masą płodów w porównaniu do osobników kontrolnych (Figuroa i in., 2012; van Vliet i in., 2013), ale też mniejszą masą mózgu (tab. 2) (van Vliet i in., 2013).

Porównanie stężenia metabolitów w tkance mózgowej wykazało, że poziom

osiemnastu z nich różnił się znacząco między królikami „IUGR” a osobnikami z grupy kontrolnej (van Vliet i in., 2013). Były to m.in. neuroprzekazniki (peptydy), aminokwasy, kwasy tłuszczowe, metabolity pośredniczące w procesach energetycznych, metabolity stresu oksydacyjnego. Porównanie próbek metodą hierar-

chiczną analizy skupień wykazało, że tkanki osobników „IUGR” i kontrolnych różnią się. Wyniki te były podstawą odkrycia biomarkerów IUGR. Ponadto, korelacja między masą ciała przy urodzeniu i stężeniem metabolitów wykazała, że zakres zmian jest zależny od intensywności zespołu IUGR (van Vliet i in., 2013).

Tabela 2. Masa urodzeniowa i masa mózgu królików z grupy kontrolnej oraz z zespołem IUGR (van Vliet i in., 2013)

Table 2. The birth and brain weight of the collected control and IUGR rabbit fetuses (van Vliet et al., 2013)

Grupa kontrolna – Control group			Grupa IUGR – IUGR group		
plód fetus	masa ciała przy urodzeniu birth weight (g)	masa mózgu brain weight (g)	plód fetus	masa ciała przy urodzeniu birth weight (g)	masa mózgu brain weight (g)
A	52,57	1,33	F	29,22	0,92
B	52,63	1,36	G	31,22	1,14
C	52,53	1,35	H	30,46	1,01
D	52,63	1,25	I	44,54	1,19
E	52,27	1,32			
n ± SD	52,73 ± 052	1,32 ± 0,05	n ± SD	33,86 ± 717 (***)	1,07 ± 0,13 (**)

Średnie  $\bar{X}$  i odchylenia standardowe (SD); statystycznie istotna różnica – \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

Data are presented as mean with standard deviation; \*\* denotes a statistically significant difference with  $P < 0,01$ , and \*\*\* with  $P < 0,001$ .

U królików z zespołem IUGR zmienił się też układ przestrzenny w komórkach (Gonzalez-Tendero i in., 2013). Znacząco zwiększyła się przestrzeń cytozolowa między mitochondriami i miofilamentami, a gęstość mitochondriów spadła. W badaniach profilu ekspresji genów u osobników „IUGR” wyodrębniono cztery moduły genów, powiązanych ze zmianami homeostazy tlenowej, mitochondrialnego łańcucha oddechowego I, fosforylacji oksydacyjnej i aktywności dehydrogenazy NADH. Uznano, że mogą one przyczyniać się do zmian energetycznej homeostazy u osobników z zespołem IUGR. U królików „IUGR” pojawiły się też dysregulacje mRNA, niezbędnych białek, biorących udział w rozwoju nerek płodu i funkcjonowania tych narządów u osobników dorosłych (Figuroa i in., 2012).

Skutki IUGR oraz zmiany w procesach, zachodzących u zwierząt dotkniętych tym zespołem, badano u świnek morskich. W przypadku tego gatunku potomstwo z wewnątrzmacicznym opóźnieniem wzrostu również było mniejsze w porównaniu do osobników o rozmiarze właściwym dla wieku ciążowego (Piotrowska,

2012). Turner i Trudinger (2009) podają, że świnki morskie uznaje się za dotknięte zespołem IUGR, kiedy ich masa ciała przy urodzeniu jest mniejsza niż 80 g, a stosunek masy mózgu do masy wątroby jest większy niż 0,8. Badania prowadzone na tym gatunku dotyczyły też zmian neurologicznych (Nitsos i Rees, 1990; Rehn i in., 2004; Piotrowska, 2012). Markery synaptyczne, synaptofizyna i synaptopodyna były obniżone u osobników FGR (fetal growth restricted), co sugeruje, że ukształtowało się i dojrzało mniej synaps u osobników w typie symetrycznym IUGR, w porównaniu do świnek morskich z masą ciała odpowiednią dla danego wieku ciążowego. Synaptofizyna i synaptopodyna są pre- i postsynaptycznymi markerami, zaangażowanymi w formowanie i dojrzewanie synaps. Podstawowe białko mieliny jest niezbędne do kształtowania się synaps i ich dojrzewania, a barwnik „luxol fast blue” jest dobrym markerem mielinizacji. Markery te mogą ujawnić zmiany w połączeniach neuronalnych, przyczyniające się do zwiększonego ryzyka rozwoju neurologicznych zmian u płodów FGR i urodzonych młodych. Piotrowska (2012) podaje, że mielinizacja była



zredukowana u osobników FGR. Zmienione połączenia nerwowe mogą, poprzez wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu, komplikować rozwój neuronów, co następnie powoduje problemy neurologiczne. Świnie morskie dotknięte IUGR miały w badaniach Rehn i in. (2004) zmniejszoną komorę boczną i obniżoną objętość jąder podstawnych. W eksperymencie Piotrowskiej (2012) zmiany strukturalne były zależne od regionu mózgu i utrzymywały się po porodzie. U osobników „IUGR” zmiany dotyczyły rozwoju istoty białej i mielinizacji (Nitsos i Rees, 1990). Używając świnek morskich jako modelu do badań niewydolności łożyskowej, odnotowano zredukowaną liczbę włókien mielinowych w obszarze korowo-rdzeniowym u świnek IUGR w porównaniu do osobników z grupy kontrolnej (Nitsos i Rees, 1990). W badaniach nad indukowanym wewnętrznym opóźnieniem wzrostu u szczurów wykazano opóźnioną mielinizację, wynikającą z ograniczenia wzrostu (Olivier i in., 2007). Intensywność i długość utrzymywania się tych zmian były skorelowane z intensywnością IUGR. Wyniki te dowodzą, że zmiany w istocie białej tkanki nerwowej są powiązane z IUGR. Zdaniem Piotrowskiej (2012), badania skomplikowanych procesów rozwoju połączeń nerwowych u świnek morskich mogą dostarczyć interesujących danych z zakresu specyfiki synapto-

genezy i mielinizacji, które są nieprawidłowe przy IUGR.

Świnie morskie z zespołem IUGR wykazywały w testach behawioralnych podwyższoną lękliwość, „nosing” (wąchanie i ocieranie się nosem) oraz obniżoną reaktywność. W wieku 26 tygodni potomstwo tych osobników charakteryzowały obniżone zachowania eksploracyjne, osłabione zachowania emocjonalne (mierzone poprzez defekację) oraz podwyższony poziom bezcelowego przemieszczania się (Byrne i in., 1978).

### Podsumowanie

Wiedza o podstawowych mechanizmach, kształtujących IUGR i jego skutkach ma znaczenie poznawcze i użytkowe. Może być potencjalnie wykorzystana w zapobieganiu występowania tego syndromu. Innowacyjne, interdyscyplinarne badania, m.in. w zakresie żywienia i fizjologii rozrodu, prowadzone u zwierząt są ważne, gdyż stanowią podstawę projektowania odżywczych i zbilansowanych diet nowej generacji dla ciężarnych samic. Stanowią ważne narzędzie w produkcji i ochronie zdrowia, które w swoim założeniu powinno poprawić wydajność zwierząt i ich dobrostan.

### Literatura

- Allen W.R., Wilsher S., Turnbull C., Stewart F., Ousey J., Rossdale P.D., Fowden A.L. (2002). Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse: I. Development in utero. *Reproduction*, 123 (3): 445–453.
- Allen W.R., Wilsher S., Tiplady C., Butterfield R.M. (2004). The influence of maternal size on pre- and postnatal growth in the horse: III. Postnatal growth. *Reproduction*, 127 (1): 67–77.
- Bazer F.W., Clawson A.J., Robinson O.W., Ulberg L.C. (1969). Uterine capacity in gilts. *J. Reprod. Fert.*, 18 (1): 121–124.
- Bee G. (2004). Effect of early gestation feeding, birth weight, and sex of progeny muscle fiber characteristics of pigs at slaughter. *J. Anim. Sci.*, 82 (3): 826–836.
- Bell A.W., Ehrhardt R.A. (2002). Regulation of placental nutrient transport and implications for fetal growth. *Nutr. Res. Rev.*, 15 (2): 211–230.
- Bell A.W., Burhans W.S., Overton T.R. (2000). Protein nutrition in late pregnancy, maternal protein reserves and lactation performance in dairy cows. *Proc. Nutr. Soc.*, 59: 119–126.
- Bellows R.A., Short R.E. (1978). Effects of precalving feed level on birth weight, calving difficulty and subsequent fertility. *J. Anim. Sci.*, 46 (6): 1522–1528.
- Bird I.M., Zhang L.B., Magness R.R. (2003). Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. *Am. J. Physiol.*, 284 (20): R245–R258.
- Bocian M., Jankowiak H., Grajewska S., Kapelańska J., Włodarski W. (2011). Wpływ masy ciała prosiąt przy urodzeniu na efekty ich odchowu i wyniki tuczu.

Rocz. Nauk. Zoot., 38 (2): 189–195.

Byrne E.A., Smart J.L., Dobbing J., Sands J. (1978). Behaviour, brain and body growth of guinea pigs after prenatal growth restriction. *Br. J. Nutr.*, 40 (3): 543–51.

Chappell G.L.M. (1993). Nutritional management of replacement sheep utilizing southern forages: A review. *J. Anim. Sci.*, 71 (11): 3151–3154.

Cole D.J.A. (1990). Nutritional strategies to optimize reproduction in pigs. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* 40: 67–82.

Cundiff L.V., Macneil M.V., Gregory K.E. (1986). Between and within-breed analysis of calving and survival to weaning in beef cattle. *J. Anim. Sci.*, 63 (1): 27–33.

Da Silva P., Aitken R.P., Rhind S.M., Racey P.A., Wallace J.M. (2001). Influence of placentally-mediated fetal growth restriction on the onset of puberty in male and female lambs. *Reproduction*, 122 (3): 375–383.

Da Silva P., Aitken R.P., Rhind S.M., Racey P.A., Wallace J.M. (2003). Effect of maternal overnutrition during pregnancy on pituitary gonadotrophin gene expression and gonadal morphology in female and male sheep at day 103 of gestation. *Placenta*, 24 (2–3): 248–257.

Dahri S., Snoeck A., Reusens-Billen B., Remacle C., Hoet J.J. (1991). Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes*, 40, Suppl. 2: 115–120.

Engelbregt M.J.T., Houdijk E.C.A.M., Popp-Snijders C., Delemarre-van de Waal H.A. (1997). Persistent growth impairment despite normal growth hormone secretion and normal IGF-1 in male and female intrauterine growth retarded rats. *Horm. Res.*, 48 (Suppl. 2): 277.

Engelbregt M.J.T., Houdijk E.C.A.M., Popp-Snijders C., Waal H.A.D. van de (2000). The effects of intrauterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatric Res.*, 48: 803–807. DOI:10.1203/00006450-200012000-00017.

Ferguson J.D. (2005). Nutrition and reproduction in dairy herds. *Vet. Clin. Food Anim.*, 21 (2): 325–347.

Figuroa H., Lozano M., Suazo C., Eixarch E., Illanes S.E., Garenno J.E., Villanueva S., Hernández-

Andrade E., Gratacós E., Irrarrazabal C.E. (2012). Intrauterine growth restriction modifies the normal gene expression in kidney from rabbit fetuses. *Early Human Develop.*, 88 (11): 899–904.

Geor R., Frank N. (2009). Metabolic syndrome – From human organ disease to laminar failure in equids. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 129: 151–154.

Ginther O.J., Douglas R.H. (1982). The outcome of twin pregnancies in mares. *Theriogenology*, 18 (2): 237–242.

Gondret F., Lefaucheur L., Louveau I., Leuret B. (2005). The long-term influence of birth weight on muscle characteristics and eating meat quality in pigs individually reared and fed during fattening. *Arch. Tierz., Dummerstorf, Special Issue*, 48: 68–73.

Gonzalez-Tendero A., Torre I., Garcia-Canadilla P., Crispi F., García-García F., Dopazo J., Bijmens B., Gratacós E. (2013). Intrauterine growth restriction is associated with cardiac ultrastructural and gene expression changes related to the energetic metabolism in a rabbit model. *Amer. J. Physiol. – Heart Circulat. Physiol.*, 305 (12): H1752–H1760. DOI: 10.1152/ajpheart.00514.2013.

Gootwine E. (2005). Variability in the rate of decline in birth weight as litter size increases in sheep. *Anim. Sci.*, 81 (4): 393–398.

Gootwine E., Zenu A., Bor A., Yossafi S., Rosov A., Pollott G.E. (2001). Genetic and economic analysis of introgression the B allele of the FecB (Booroola) gene into the Awassi and Assaf dairy breeds. *Livest. Prod. Sci.*, 71 (1): 49–58.

Gootwine E., Rozov A., Bor A., Reicher S. (2006). Carrying the FecB (Booroola) mutation is associated with lower birth weight and slower post-weaning growth rate for lambs, as well as a lighter mature BW for ewes. *Reprod. Fertil. Dev.*, 18 (4): 433–437.

Greenwood P.L., Hunt A.S., Hermanson J.W., Bell A.W. (1998). Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep. I. Body growth and composition, and some aspects of energetic efficiency. *J. Anim. Sci.*, 76 (9): 2354–2367.

Greenwood P.L., Hunt A.S., Hermanson J.W., Bell A.W. (2000). Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep. II. Skeletal muscle growth and development. *J. Anim. Sci.*, 78 (1): 50–61.

Grummer R.R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy

- cow. *J. Anim. Sci.*, 73 (9): 2820–2833.
- Guerra-Martinez P., Dickerson G.E., Anderson G.B., Green R.D. (1990). Embryo-transfer twinning and performance efficiency in beef production. *J. Anim. Sci.*, 68 (12): 4039–4050.
- Han I.K., Bosi P., Hyun Y., Kim J.D., Sohn K.S., Kim S.W. (2000). Recent advances in sow nutrition to improve reproductive performance. *Proc. Int. Symp.: Recent advances in animal nutrition. Asian-Australas. J. Anim. Sci.*, 13: 335–355.
- Haugaard T., Bauer M.K. (2001). Rodent models of intrauterine growth restriction. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.*, 28 (1): 10–22.
- Heyden L. van der, Lejeune J.P., Caudron I., Detilleux J., Sandersen C., Chavatte P., Paris J., Deliege B., Sertevn D. (2013). Association of breeding conditions with prevalence of osteochondrosis in foals. *Vet. Rec.*, 172 (3): 68.
- Hoffman R.M., Kronfeld D.S., Cooper W.L., Harris P.A. (2003). Glucose clearance in grazing mares is affected by diet, pregnancy, and lactation. *J. Anim. Sci.*, 81 (7): 1764–1771.
- Holemans K., Aerts L., Assche F.A. van (2003). Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *J. Physiol.*, 547, 15 (1): 11–20.
- Houdijk E.C.A.M., Engelbregt M.J.T., Popp-Snijders C., Delemarre-van de Waal H.A. (1997). Sexual dimorphism in long-term alterations in insulin secretion after intra-uterine growth retardation in the rat. *Horm. Res.*, 48 (Suppl. 2): 222.
- Ji F., Wu G., Blanton J.R. Jr., Kim S.W. (2005). Changes in weight and composition in various tissues of pregnant gilts and their nutritional implications. *J. Anim. Sci.*, 83 (2): 366–375.
- Jobgen W.S., Fried S.K., Fu W.J., Meininger C.J., Wu G. (2006). Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in energy-substrate metabolism. *J. Nutr. Biochem.*, 17 (9): 571–588. DOI:10.1016/j.nutbio.2005.12.001.
- Johnson P.J. (2002). The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *Vet. Clin. North Amer. Equine Pract.*, 18: 271–293.
- Karunaratne J.F., Ashton C.J., Stickland N.C. (2005). Fetal programming of fat and collagen in porcine skeletal muscles. *J. Anat.*, 207 (6): 763–768.
- Kemp B., Soede N.M., Vesseur P.C., Helmond F.A., Spoorenberg J.H., Frankena K. (1996). Glucose tolerance of pregnant sows is related to postnatal pig mortality. *J. Anim. Sci.*, 74 (4): 879–885.
- Kennedy G.C., Mitra J. (1963). Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J. Physiol.*, 166 (2): 408–418.
- Królewska B., Rekiel A., Więcek J. (2014). Effect of birth body weight of piglets on their rearing up to the age of 10 weeks. *Ann. Warsaw Univ. Life Sci.–SGGW. Anim. Sci.*, 53 (w druku).
- MacLennan N.K., James S.J., Melnyk S., Piroozzi A., Jernigan S., Hsu J.L., Janke S.M., Pham T.D., Lane R.H. (2004). Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats. *Physiol. Genomics*, 18 (1): 43–50.
- Malandro M.S., Beveridge M.J., Kilberg M.S., Novak D.A. (1996). Effect of low-protein diet-induced intra-uterine growth retardation on rat placental amino acid transport. *Am. J. Physiol.*, 271: 295–303.
- Marliss E.B., Chevalier S., Gougeon R., Morais J.A., Lamarche M., Adegoke O.A.J., Wu G. (2006). Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. *Diabetologia*, 49 (2): 351–359.
- McEvoy T.G., Robinson J.J., Ashworth C.J., Rooke J.A., Sinclair K.D. (2001). Feed and forage toxicants affecting embryo survival and fetal development. *Theriogenology*, 55 (1): 113–129.
- McMillen I.C., Robinson J.S. (2005). Developmental origins of the metabolic syndrome: Prediction, plasticity, and programming. *Physiol. Rev.*, 85 (2): 571–633.
- Mróz J., Kunowska-Ślósarz M., Łojek A. (2014). Cięża bliźniacza u klaczy – zysk czy ryzyko. *Prz. Hod.*, 5: 34–35.
- Murphy V.E., Smith R., Giles W.B., Clifton V.L. (2006). Endocrine regulation of human fetal growth: The role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr. Rev.*, 27 (2): 141–169.
- Nitsos I, Rees S. (1990). The effects of intrauterine growth retardation on the development of neuroglia in fetal guinea pigs. An immunohistochemical and an ultrastructural study. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 8 (3): 233–244.
- O'Dowd R., Kent J.C., Moseley J.M., Wlodek M.E.

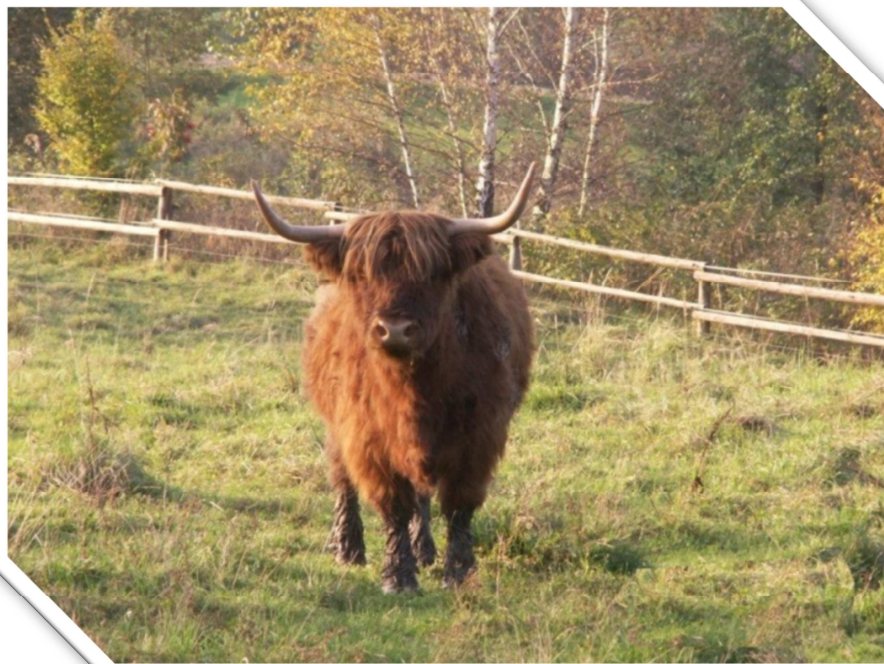
- (2008). Effects of uteroplacental insufficiency and reducing litter size on maternal mammary function and postnatal offspring growth. *Am. J. Physiol.*, 294: R539–R548.
- Olivier P., Baud O., Bousslama M., Evrard P., Gressens P., Verney C. (2007). Moderate growth restriction: deleterious and protective effects on white matter damage. *Neurobiol. Dis.*, 26 (1): 253–263.
- Park J.H., Stoffers D.A., Nicholls R.D., Simmons R.A. (2008). Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J. Clin. Invest.*, 118 (6): 2316–2324.
- Perry J.S., Rowell J.G. (1969). Variations in fetal weight and vascular supply along the uterine horn of the pig. *J. Reprod. Fertil.*, 19 (3): 527–534.
- Peugnet P., Wimel L., Duchamp G., Sandersen C., Camous D., Dahirel M., Dubois C., Jouneau L., Reigner F., Berthelot V., Chaffaux S., Tarrade A., Sertevn D., Chavatte-Palmer P. (2014). Enhanced or reduced fetal growth induced by embryo transfer into smaller or larger breeds alters post-natal growth and metabolism in pre-weaning horses. *PLoS One* 9; 9 (7):e102044. DOI: 10.1371/journal.pone.0102044. eCollection 2014.
- Piotrowska K. (2012). Placental insufficiency resulting in fetal growth restriction alters synaptic development and neuronal myelination in guinea pigs at term. University of Western Ontario – Electronic Thesis and Dissertation Repository, paper 615, 199 pp.
- Pond W.G., Strachan D.N., Sinha Y.N., Walker E.F. Jr., Dunn J.A., Barnes R.H. (1969). Effect of protein deprivation of swine during all or part of gestation on birth weight, postnatal growth rate and nucleic acid content of brain and muscle of progeny. *J. Nutr.*, 99 (1): 61–67.
- Powell S.E., Aberle E.D. (1980). Effects of birth weight on growth and carcass composition of swine. *J. Anim. Sci.*, 50 (5): 860–868.
- Pugh D.G. (1993). Feeding and nutrition of brood mares. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 15: 106–115.
- Redmer D.A., Wallace J.M., Reynolds L.P. (2004). Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 27 (3): 199–217.
- Rehfeldt C., Nissen P.M., Kuhn G., Vestergaard M., Ender K., Oksbjerg N. (2004). Effects of maternal nutrition and porcine growth hormone (pGH) treatment during gestation on endocrine and metabolic factors in sows, fetuses and pigs, skeletal muscle development, and postnatal growth. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 27 (3): 267–285.
- Rehfeldt C., Tuchscherer A., Hartung M., Kuhn G. (2008). A second look at the influence of birth weight on carcass and meat quality in pigs. *Meat Sci.*, 78 (3): 170–175.
- Rehn A.E., Den Buuse M. van, Copolov D., Briscoe T., Lambert G., Rees S. (2004). An animal model of chronic placental insufficiency: relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia. *Neurosci.*, 129 (2): 381–391.
- Rekiel A., Więcek J., Wojtasik M., Kulisiewicz J., Batorska M. (2010). Środowisko wewnętrzne a reprodukcja u gatunków wielopłodowych. *Rocz. Nauk. Zoot., Monogr. Rozpr.*, 44: 79–88.
- Rekiel A., Więcek J., Batorska M., Kulisiewicz J. (2013 a). Wpływ masy ciała prosiąt przy urodzeniu na wartość rzeźną tuczników i jakość wieprzowiny. *Prz. Hod.*, 5: 23–25.
- Rekiel A., Więcek J., Kulisiewicz J., Batorska M. (2013 b). Wybrane czynniki wpływające na masę ciała prosiąt przy urodzeniu i jej związek z cechami wzrostu młodych świń. *Prz. Hod.*, 4: 11–14.
- Rekiel A., Więcek J., Batorska M., Kulisiewicz J. (2014 a). Effect of sow prolificacy and nutrition on pre- and postnatal growth of progeny – a review. *Ann. Anim. Sci.*, 14 (1): 3–15. DOI: 10.2478/aoas-2013-0060.
- Rekiel A., Bartosik J., Więcek J., Batorska M., Kuczyńska B., Łojek A. (2014 b). Effect of piglet birth weight on selected characteristics of pork. *Ann. Anim. Sci.*, 14 (4): 967–975. DOI: 10.2478/aoas-2014-0033.
- Robinson J.J., Sinclair K.D., McEvoy T.G. (1999). Nutritional effects on fetal growth. *Anim. Sci.*, 68 (4): 315–331.
- Romano T., Wark J.D., Owens J.A., Wlodek M.E. (2009). Prenatal growth restriction and postnatal growth restriction followed by accelerated growth independently program reduced bone growth and strength. *Bone* 45 (1): 132–141. DOI: 10.1016/j.bone.2009.03.661. Epub 2009, March 28.
- Rossdale P.D., Ousey J.C. (2002). Fetal programming for athletic performance in the horse: Potential effects

- of IUGR. *Equine Vet. Educ.*, 14 (2): 98–112.
- Siebel A.L., Mibus A., Blasio M.J. de, Westcott K.T., Morris M.J., Prior L., Owens J.A., Wlodek M.E. (2008). Improved lactational nutrition and postnatal growth ameliorates impairment of glucose tolerance by utero placental insufficiency in male rat offspring. *Endocrinology*, 149 (6): 3067–3076.
- Simmons R.A., Tem L.J. (1981). Effect of birth weight on lamb performances. I. Level of feed intake and growth. *Ann. Zoot.*, 30 (2): 151–168.
- Simmons R.A., Templeton L.J., Gertz S.J. (2001). Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes*, 50 (10): 2279–2286.
- Symonds M.E., Sebert S.P., Budge H. (2010). Nutritional regulation of fetal growth and implications for productive life in ruminants. *Animal*, 4 (7): 1075–1083.
- Turner A.J., Trudinger B.J. (2009). A modification of the uterine artery restriction technique in the guinea pig fetus produces asymmetrical ultrasound growth. *Placenta*, 30 (3): 236–240.
- Vick M.M., Sessions D.R., Murphy B.A., Kennedy E.L., Reedy S.E., Fitzgerald B.P. (2006). Obesity is associated with altered metabolic and reproductive activity in the mare: effects of metformin on insulin sensitivity and reproductive cyclicity. *Reprod. Fertil. Dev.*, 18 (6): 609–617.
- Vinsky M.D., Novak S., Dixon W.T., Dyck M.K., Foxcroft G.R. (2006). Nutritional restriction in lactating primiparous sows selectively affects female embryo survival and overall litter development. *Reprod. Fertil. Develop.*, 18 (3): 347–355.
- Vliet E. van, Eiarch E., Illa M., Arbat-Plana A., González-Tendero A., Hogberg H.T., Zhao L., Hartung T., Gratacos E. (2013). Metabolomics reveals metabolic alterations by intrauterine growth restriction in the fetal rabbit brain. *PLOS One*, 8 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0064545.
- Wallace J.M., Bourke D.A., Da Silva P., Aitken R.P. (2001). Nutrient partitioning during adolescent pregnancy. *Reproduction*, 122 (3): 347–357.
- Wallace J., Matsuzaki M., Milne J., Aitken R. (2005). The effect of maternal growth hormone treatment on fetal growth and adiposity in rapidly growing adolescent sheep. *Pediatr. Res.*, 58 Abstr. (5): 1030.
- Wang T., Huo Y.J., Shi F.X., Xu R.J., Hutz R.J. (2005). Effects of intrauterine growth retardation on development of the gastrointestinal tract in neonatal pigs. *Biol. Neonate*, 88 (1): 66–72.
- Widdowson E.M. (1971). Intra-uterine growth retardation in the pig. I. Organ size and cellular development at birth and after growth to maturity. *Biol. Neonate*, 19 (4): 329–340.
- Wigmore P.M.C., Stickland N.C. (1983). Muscle development in large and small pig fetuses. *J. Anat.*, 137 (2): 235–245.
- Wilsher S., Allen W.R. (2003). The effects of maternal age and parity on placental and fetal development in the mare. *Equine Vet. J.*, 35 (5): 476–483.
- Wilson M.E. (2002). Role of placental function in mediating conceptus growth and survival. *J. Anim. Sci.*, 80 (E. Suppl. 2): E195–E201.
- Wlodek M.E., Mibus A.L., Tan A., Siebel A.L., Owens J.A., Moritz K.M. (2007). Normal lactational environment restores nephron endowment and prevents hypertension after placental restriction in the rat. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 18 (6): 1688–1696.
- Wolter B.F., Ellis M., Corrigan B.P., Dedecker J.M. (2002). The effect of birth weight and feeding of supplemental milk replacer to piglets during lactation on pre-weaning and post-weaning growth performance and carcass characteristics. *J. Anim. Sci. New York*, 80 (2): 301–308.
- Wootton R., Flecknell P.A., Royston J.P., John M. (1983). Intra-uterine growth retardation detected in several species by non-normal birth weight distributions. *J. Reprod. Fertil.*, 69 (2): 659–663.
- Wu G. (1998). Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J. Nutr.*, 128 (8): 1249–1252.
- Wu G., Bazer F.W., Cudd T.A., Meininger C.J., Spencer T.E. (2004 a). Maternal nutrition and fetal development. *J. Nutr.*, 134 (9): 2169–2172.
- Wu G., Knabe D.A., Kim S.W. (2004 b). Arginine nutrition in neonatal pigs. *J. Nutr.*, 134 (10 Suppl.): 2783S–2790S.
- Wu G., Bazer F.W., Wallace J.M., Spencer T.E. (2006). Intrauterine growth retardation: Implications for the animal science. *J. Anim. Sci.*, 84 (9): 2316–2337.

## SELECTED ASPECTS OF IUGR SYNDROME IN ANIMALS

### Summary

The paper defines, characterizes and discusses the phenomenon of intrauterine growth retardation (IUGR), with consideration of its nutritional and physiological background. The production significance of IUGR in animals such as horse, cow, sheep and pigs was presented. The experiments, aimed at finding the reasons for IUGR, its mechanisms and effects as conducted on laboratory animals, were discussed. The results obtained in the studies with rats, guinea pigs and rabbits were presented.



Bydło rasy Highland (Paszkówka, woj. małopolskie)  
*Highland cattle (Paszkówka, Małopolska Province)*  
(fot. A. Korzeniowski)