Beer P., Oostra B.A., Goode D., Elgar G., Hill R.E., de Graaff E., 2003 – Hum. Mol. Genet. 12, 1725-1735. **8. Lewandowska M.A.**, 2013 – Int. J. Clin. Exp. Pathol. 6, 2675-2682. **9. Markljung E., Jiang L., Jaffe J.D., Mikkelsen T.S., Wallerman O., Larhammar M., Zhang X., Wang L., Saenz-Vash V., Gnirke A., Lindroth A.M., Barrés R., Yan J., Strömberg S., De S., Pontén F., Lander E.S., Carr S.A., Zierath J.R., Kullander K., Wadelius C.,Lindblad-Toh K., Andersson G., Hjälm G., Andersson L.**, 2009 – PLoS Biol. 7, e1000256. **10. Marklund S., Kijas J., Rodriguez--Martinez H., Rönnstrand L., Funa K., Moller M., Lange D., Edfors-Lilja I., Andersson L.**, 1998 – Genome Res. 8, 826-833. **11. Smemo S., Tena J.J., Kim K.H., Gamazon E.R., Sakabe N.J., Gómez-Marín C., Aneas I., Credidio F.L., Sobreira D.R., Wasserman N.F., Lee J.H., Puviindran V., Tam D., Shen M., Son J.E., Vakili N.A., Sung H.K., Naranjo S., Acemel R.D., Manzanares M., Nagy A., Cox N.J., Hui C.C., Gomez-Skarmeta J.L., Nóbrega M.A.**, 2014 – Nature 507, 371-375. **12. Szydlowski M., Salamon S., Grzes M., Switonski M.**, 2011 – Livestock Science 150, 397--400. **13. Świtoński M.**, 2008 – Nauka 1, 27-43. **14. Visser M., Kayser M., Palstra R.J.**, 2012 – Genome Res. 22, 446-455. **15. Yan S.Q., Hou J.N., Bai C.Y., Jiang Y., Zhang X.J., Ren H.L., Sun B.X., Zhao Z.H., Sun J.H.**, 2014 – Anim. Genet. 45, 293-296.

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu u zwierząt – syndrom IUGR

Anna Rekiel, Barbara Królewska

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Syndrom IUGR (intra uterine growth retardation) oznacza wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu albo osłabiony wzrost i rozwój płodów lub ich organów w trakcie ciąży u ssaków. Ze względu na łatwość pomiaru, masa płodów lub masa urodzeniowa jest używana jako kryterium wykrywania IUGR. Syndrom znany od blisko pół wieku występuje samoistnie lub jest wywoływany czynnikami środowiskowymi.

IUGR występuje u bydła, owiec, kóz, koni oraz świń, a także psów, myszy, szczurów [55]. Stanowi duży problem w hodowli zwierząt. W ostatnim półwieczu intensywność badań w zakresie wymagań odżywczych ssaków się zwiększyła, wciąż jednak wiedza na temat wpływu żywienia na mechanizmy regulacji wzrostu płodów jest niepełna [37, 39, 61]. Okazało się, że czynników warunkujących i sprzyjających wystąpieniu syndromu jest wiele: genetyczne, epigenetyczne, dojrzałość matczyna i środowisko. Wpływają one na wielkość i funkcjonowanie łożyska, maciczno--łożyskowy transfer składników odżywczych i tlenu od matki do płodu, dostępność składników odżywczych dla płodu, układ wewnątrzwydzielniczy i szlaki metaboliczne u płodów. To od nich zależy wzrost i rozwój płodów, polegający na zwiększeniu liczby i rozmiaru komórek lub tkanek oraz zmianie ich struktury i funkcji [62]. Oprócz genetycznego wkładu rodziców, na wzrost i rozwój płodu wpływa: odżywianie matki (niskie lub wysokie spożycie paszy, substancje toksyczne w paszy), zaburzenia wchłaniania jelitowego matki, niewystarczająca wartość płynów – owodniowego i omoczniowego oraz czynniki środowiska zewnętrznego, temperatura, stres. Znaczenie mają też zaburzenia u matki lub u płodów o charakterze metabolicznym i homeostatycznym, jak też niewydolność lub dysfunkcja śluzówki macicy lub łożyska [36, 46]. Efekt stresujących warunków w łonie matki zależy od ich charakteru, nasilenia, etapu ciąży i czasu trwania. Niewystarczająca pojemność macicy i nieodpowiednie w stosunku do potrzeb odżywianie matki są dwoma głównymi czynnikami, które mogą pogorszyć stan płodu.

Pojemność macicy a IUGR

Bazer i wsp. [4] definiują pojemność macicy w aspekcie fizjologicznych i biochemicznych ograniczeń nałożonych na wzrost i rozwój płodu przez macicę. Badania związane z pojemnością macicy obejmują jej niewydolność wywołaną doświadczalnie, spowodowaną zwiększeniem produkcji oraz naturalną, samoistną niewydolność macicy.

Niewydolność macicy wywołana doświadczalnie. Chociaż genom płodu odgrywa ważną rolę w potencjale wzrostu w okresie życia płodowego, to coraz więcej dowodów wskazuje na to, że środowisko wewnątrzmaciczne jest ważnym wyznacznikiem wzrostu płodu [59]. Kiedy zarodek od większej genetycznie matki, np. krowy, maciorki, klaczy, przeniesiono do biorczyni z niższą wydolnością, wyrażoną mniejszą pojemnością i masą macicy, dochodziło do IUGR [2]. Po przeniesieniu zarodka od mniejszej genetycznie matki, mającej jednocześnie mniejszą pojemność macicy, do biorczyni o macicy bardziej pojemnej, uzyskiwano zwiększenie wzrostu płodu [2, 14]. Przy takiej manipulacji stwierdzono jednak zaburzenia układu sercowo-naczyniowego [18].

Niewydolność macicy spowodowana zwiększeniem produkcji. Zmiany technologii reprodukcyjnych u bydła, w tym embriotransfer, hormonalnie wywołane jajeczkowanie i twinning umożliwiają zwiększenie produkcji wołowiny przy obniżeniu kosztów, gdyż koszty jednego wycielenia stanowią ponad 50% całkowitych kosztów jej produkcji [26]. Wysoka plenność owiec jest cechą pożądaną w intensywnych systemach produkcji, a zwiększanie plenności maciorek na drodze selekcji genetycznej jest skutecznym sposobem na poprawienie rentowności produkcji jagnięciny [21]. Zwiększenie liczby płodów w macicy bez zmiany jej pojemności powoduje jednak niewydolność łożyska i niską masę ciała urodzonych jagniąt [20]. Dążenie do zwiększenia produkcji może przyczynić się do niewydolności macicy spowodowanej fizjologiczną niedojrzałością zwierząt gospodarskich. Samice są często używane do rozrodu zanim osiągną masę ciała dojrzałego somatycznie osobnika. Powszechnie praktykowane jest kojarzenie jarek z trykami, kiedy są one na etapie 2/3 dojrzałości, w celu uzyskania pierwszego wykotu w wieku 12-13 miesięcy [9]. Jałówki i loszki zachodzą w pierwszą ciążę przy 70-80% dojrzałości. Masa urodzeniowa potomstwa niedojrzałych pierwiastek (jagnięta, cielęta, prosięta, źrebięta) jest o 10-15% mniejsza w porównaniu do potomstwa urodzonego przez samice dojrzałe [7, 45, 58]. Matka i płód rosnąc konkurują o składniki odżywcze w czasie ciąży [46, 61].

Naturalna niewydolność macicy. Samoistne zjawisko IUGR pojawia się często u matek z ciążami wielopłodowymi [60]. Łączna masa łożyska zwiększa się, natomiast masa łożyska na jeden płód jest zmniejszona, w wyniku czego dochodzi do jego względnej niewydolności [46]. Masa urodzeniowa jagnięcia z trojaczków i z ciąży bliźniaczej stanowi 62% i 78% masy jagnięcia z ciąży pojedynczej [22], przy czym bliźnięta stanowią od 38% do 52% wszystkich ciąż u owiec [50]. Nawet u maciorek dobrze odżywionych ciąża wielopłodowa spowalnia wzrost płodu, zmniejsza masę mięśni szkieletowych i ilość włókien mięśniowych u noworodków [24]. Podobne efekty zaobserwowano u potomstwa jałówek i krów [26] oraz klaczy [47]. Do naturalnego występowania IUGR najczęściej dochodzi u świń. Po 35. dniu ciąży pojemność macicy staje się czynnikiem ograniczającym wzrost płodów, nawet przy ich równomiernym rozmieszczeniu [3, 35]. Wzrost zróżnicowania płodów zależnie od położenia w rogu macicy (skrajne lub środkowe) jest widoczny w późnej fazie ciąży, gdy liczba płodów przekracza 5 na róg [41]. Czasami masa noworodków stanowi połowę lub jedną trzecią masy ciała największego prosięcia z miotu [56].

Niedożywienie a IUGR

Można wyróżnić niedożywienie ze względu na warunki produkcyjne i niedożywienie związane z pojawieniem się fizjologicznych anomalii u matek.

Niedożywienie ze względu na warunki produkcyjne. Znaczenie i skalę problemu u zwierząt gospodarskich podkreślają Wu i wsp. [62]. W żywieniu przeżuwaczy jakość pasz objętościowych jest często słaba, szczególnie w sezonach suchych i późną jesienią, co przy braku podawania białka wysokiej jakości oraz suplementów energetycznych jest niewłaściwe z punktu widzenia optymalizacji żywienia młodych, ciągle rosnących samic, zarówno ciężarnych, jak i karmiących [16, 28, 30]. W ekstensywnych systemach produkcji przeżuwaczy dodatkowa suplementacja nie jest stosowana [16], co jest równoznaczne ze spadkiem masy ciała i kondycji, słabszym rozwojem płodu i osłabioną wydajnością w laktacji [48]. Skrócenie okresu poporodowego i odstępów międzyciążowych powoduje wyczerpanie zasobów własnych matek już na początku ciąży, a w następstwie niedożywienie płodu [61].

W regionach tropikalnych i subtropikalnych wysokie temperatury środowiska zmniejszają pobranie paszy przez ciężarne samice, które pasą się na otwartych pastwiskach oraz u świń utrzymywanych w pomieszczeniach bez klimatyzacji. Niskie temperatury w zimnym klimacie zwiększają wykorzystanie energii paszy na utrzymanie ciepłoty ciała matki i jej przyszłego potomstwa, co ogranicza dostępność składników dla rosnących i rozwijających się płodów [15].

Niedożywienie związane z pojawieniem się fizjologicznych anomalii u matek. U krów niedożywienie płodu występuje często w późnym okresie ciąży. Spożycie paszy w ostatnich 3 tygodniach przed ocieleniem zmniejsza się o 30-35%, kiedy to rozwój płodu jest potencjalnie największy [25]. Niskie spożycie paszy jest też problemem loch karmiących będących w końcowej fazie laktacji. Mobilizacja rezerw własnych organizmu ukierunkowana jest wówczas na produkcję mleka. Skutkuje to ciężkim stanem katabolicznym i przedłużającym się okresem od porodu do rui [10]. Kiedy locha zachodzi w ciążę, stan niedożywienia sprzed krycia w połączeniu z zalecanym po kryciu ograniczonym pobraniem paszy może negatywnie wpływać na wzrost i rozwój zarodków i płodów [31, 52].

W okresie późnej ciąży u krów, owiec, klaczy i loch stopniowo rozwija się matczyna insulinooporność [6, 29]. Jest to prawdopodobnie spowodowane niezdolnością wątroby i mięśni szkieletowych do utleniania kwasów tłuszczowych uwalnianych z tkanki tłuszczowej, w odpowiedzi na negatywny bilans energetyczny [15]. Wzrost w osoczu i tkankach poziomu wolnych kwasów tłuszczowych jest głównym czynnikiem wystąpienia insulinooporności [32]. Insulina stymuluje syntezę białek mięśniowych i hamuje ich degradację, zwiększa też stężenie w osoczu methylarginininy – pochodnej białka będącego inhibitorem śródbłonkowej syntezy tlenku azotu (NO). Ze względu na to, że NO jest głównym regulatorem maciczno-łożyskowego przepływu krwi, ciężka insulinooporność prawdopodobnie upośledza łożyskowy transport składników odżywczych i tlenu w późnym okresie ciąży [8]. Niska tolerancja glukozy u prośnych loch wiąże się ze wzrostem śmiertelności prosiąt po urodzeniu [34].

Przekarmienie a IUGR

Przekarmienie loch (wysoka dawka energii i/lub podaż paszy wysokobiałkowej) przed kryciem lub we wczesnej ciąży zwiększa śmiertelność zarodków i płodów. Niedożywienie lub przekarmianie ciężarnych matek opóźnia wzrost płodów u świń [10] i dojrzewających owiec [54]. Karmienie klaczy prowadzące do otyłości może również ograniczyć rozwój płodu, a nawet spowodować jego śmierć [44]. Przekarmianie mlecznych krów w późnej ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia macicy, ketozy, gorączki mlecznej, torbieli jajników, co prowadzi do niepłodności. Krowy w nadmiernie wysokiej kondycji (przekondycjonowane) częściej zmniejszają przedporodowe pobieranie paszy, co pogarsza stan odżywienia zarówno matki, jak i płodu [15]. Zwiększone spożycie paszy przez lochy podczas całej lub części ciąży negatywnie wpływa na spożycie paszy w laktacji. U wieloródek zwiększenie spożycia białka i energii o 43% w pierwszych 50 dniach ciąży, w stosunku do standardowej diety ciężarnych loch (10,7 MJ EM/kg i 12,0% białka ogólnego), sprzyja obniżeniu masy ciała noworodków [5]. Przekarmianie loszek pierwiastek w czasie całej ciąży o 40% w stosunku do zaleceń skutkuje osłabieniem rozwoju płodów i przeżywalności poporodowej [27, 40]. Wyniki badań wskazują, że przekarmianie samic w okresie całej ciąży lub tylko w jej części negatywnie wpływa na jej przebieg oraz kondycję noworodków.

Znaczenie syndromu IUGR

IUGR ma trwały negatywny wpływ na przystosowanie się noworodków do nowego środowiska, ich przeżywalność, poporodowy wzrost, efektywność wykorzystania paszy, zdrowie w całym okresie życia, budowę ciała i jakość mięsa oraz wyniki reprodukcyjne.

Przeżywalność i przystosowanie się noworodków. Niska masa przy urodzeniu powoduje wysoką zachorowalność i śmiertelność noworodków zwierząt domowych, szczególnie w niekorzystnych warunkach środowiskowych (klimatycznych) [51]. Wysoka śmiertelność w okresie przed odsadzeniem powoduje duże straty gospodarcze, szczególnie w gospodarstwach utrzymujących krowy i konie, czyli gatunki o długim okresie ciąży.

U osobników z syndromem IUGR dysfunkcja dotyczy wielu organów, narządów i układów, m.in. serca, wątroby, jajników, mózgu, tarczycy, mięśni szkieletowych, jelita cienkiego, gruczołu mlekowego, sutków [61]. W ocenie Bird i wsp. [8] główną przyczyną śmierci noworodków w okresie odchowu przy matkach są dysfunkcje jelit i dróg oddechowych. Wu i wsp. [61] podkreślają, że noworodki z IUGR, które przeżyją pierwsze dni nadal są narażone na zwiększone ryzyko zaburzeń neurologicznych, oddechowych, pokarmowych i krążeniowych. Noworodki, których wewnątrzmaciczny wzrost był opóźniony z powodu małego łożyska lub ciężkiego niedożywienia często stają się hipoglikemiczne i hipoksemiczne, a w odpowiedzi na stres termiczny podatne są na śmiertelną hipotermię [38]. Obniżenie jakości pokarmu matczynego – składników odżywczych i immunoglobulin, oraz zmniejszenie ilości siary produkowanej przy porodzie przez samice niedożywione lub przekarmiane w ciąży również negatywnie wpływa na wskaźnik przeżycia noworodków [53].

W przypadku niektórych noworodków, np. źrebiąt, ich wygląd i zachowanie wydają się normalne, ale różne organy mogą nie być funkcjonalnie dojrzałe [17]. Dlatego młode zwierzęta dotknięte IUGR wymagają szczególnej opieki, co powoduje dodatkowe koszty. Słabsza kondycja nowo narodzonych zwierząt ulega dodatkowemu pogorszeniu, gdy ograniczeniu wzrostu płodowego towarzyszył przedwczesny poród. Obserwacje takie poczyniono dla przekarmionych owiec [53] i niedożywionych klaczy [47].

W porównaniu z potomstwem o normalniej masie ciała przy urodzeniu, noworodki obciążone syndromem IUGR (jagnięta, cielęta, prosięta, źrebięta) częściej padają, a te które przeżyją dłużej przystosowują się do życia postnatalnego [17, 45]. Noworodki cięższe przy urodzeniu są żywotniejsze i szybciej dostosowują się do środowiska pozamacicznego. Prosięta o masie ciała mniejszej niż 0,8 kg w 35% rodzą się martwe, podczas gdy osobniki o średniej masie ciała przy urodzeniu wynoszącej 1,2-1,4 kg stanowią 4% martwych urodzeń. Przeżywalność w okresie poporodowym zmniejsza się stopniowo od 95% do 15%, gdy masa urodzeniowa maleje od 1,80 kg do 0,61 kg [45]. Około 15-20% prosiąt waży przy urodzeniu mniej niż 1,1 kg, co zmniejsza znacząco ich przeżywalność i postnatalny wzrost [61].

Naturalnie lub eksperymentalnie indukowany syndrom IUGR wiąże się z zaburzeniami rozwoju mięśni szkieletowych u noworodków [24] oraz nieprawidłową morfologią układu pokarmowego i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi [55], stanowiącymi przyczynę zmniejszonego wykorzystania składników odżywczych paszy. Prosięta z IUGR często cierpią na martwicze zapalenie jelit [49], które upośledza pracę jelit, w tym syntezę argininy – aminokwasu niezbędnego dla noworodków, deficytowego w mleku loch [61]. Martwicze zapalenie jelit jest jedną z głównych przyczyn śmierci noworodków [49], jednak można je złagodzić poprzez suplementację argininy [61].

Postnatalny wzrost i wykorzystanie paszy. Źrebięta z IUGR przejawiają dysfunkcję narządów wewnętrznych, osłabienie układu odpornościowego i szkieletowego oraz problemy oddechowe. Bliźnięta u koni mają zmniejszone szanse przeżycia [17]. Zdaniem Rossdale i Ousey [47] syndrom drugiego dnia

u źrebiąt, w którym znacznie pogarsza się ich stan, może wynikać z IUGR. Badania w których stosowano transfer zarodków wykazały, że IUGR powoduje trwały obniżony wzrost w ciągu całego życia koni [1]. Odnotowano też zmniejszony poporodowy wzrost jagniąt z IUGR, zarówno w eksperymentalnej hodowli, jak i w warunkach typowej produkcji [20]. W porównaniu z jagniętami o wysokiej masie urodzeniowej, noworodki z IUGR rosły wolniej w ciągu pierwszych 2 tygodni życia, wykazywały niższe wskaźniki efektywności wykorzystania energii na odkładanie białka i tłuszczu [23], miały niższą śródmięśniową koncentrację DNA i niższy poziom wzrostu mięśni szkieletowych po urodzeniu [24]. Zmniejszona liczba włókien mięśniowych u tych jagniąt ograniczała możliwość kompensacyjnego wzrostu mięśni. Guerra-Martinez i wsp. [26] stwierdzili u jagniąt bliźniaków, w porównaniu do jedynaków, mniejszą efektywność wykorzystania paszy. Cielęta o niskiej masie ciała przy urodzeniu rosły wolniej przed odsadzeniem w porównaniu z rówieśnikami z wysoką masą urodzeniową [11], co potwierdziło negatywny wpływ IUGR na poporodowe wykorzystanie składników pokarmowych i wzrost zwierząt. Prosięta lekkie w stosunku do prosiąt ciężkich przy urodzeniu miały mniej mięśni szkieletowych, osłabiony wzrost od urodzenia do uboju oraz słabo wykorzystywały paszę [43]. Niezdolność do zwiększenia syntezy białka w tkankach wyjaśnia ich niepełną kompensację wzrostu po porodzie. Im dłuższy jest okres wewnątrzmacicznego ograniczenia substancji odżywczych, tym mniejsze są zdolności świń z IUGR do odzyskania prawidłowej kondycji [42].

Skład ciała i jakość mięsa. IUGR związany jest ze zmienioną strukturą całego ciała i mięśni; dotyczy przede wszystkim udziału typów włókien mięśniowych oraz zawartości tłuszczu śródmięśniowego (IMF) u potomstwa [57]. U jagniąt niska masa urodzeniowa jest związana z mniejszą procentową zawartością kości i mięśni oraz większym udziałem tłuszczu w tuszy [23]. Zawartość IMF i tkanki łącznej jest większa w płodach oraz u prosiąt z IUGR w porównaniu z noworodkami o średniej masie ciała przy urodzeniu [33]. Zmiana składu tkanki mięśniowej powoduje pogorszenie jakości mięsa. Mięso prosiąt z IUGR charakteryzuje się zwiększonym poziomem IMF i słabą kruchością [19]. Stwierdzono, że prenatalny rozwój włókien mięśniowych i adipocytów ma decydujący wpływ na jakość wieprzowiny.

Wskaźniki reprodukcyjne. Utrzymanie stabilnej produkcji wymaga kontrolowania struktury stada samic i okresowej lub ciągłej ich wymiany. Remont wiąże się z wyborem młodych osobników, samic i samców, na rodziców przyszłych pokoleń. Trzeba wiedzieć czy zwierzęta remontowe są lub nie osobnikami typu IUGR, gdyż może to mieć znaczący wpływ na ich wydajność rozrodczą. Jarki urodzone jako jedynaki mają większą masę urodzeniową i osiągają dojrzałość w młodszym wieku niż jagnięta z miotów bliźniaczych. Żeńskie płody z IUGR u owiec mają mniej pęcherzyków jajnikowych niż płody rosnące i rozwijające się normalnie, co powoduje ograniczenie puli pęcherzyków jajnikowych w dorosłym życiu. Podobne obserwacje dotyczą loszek z IUGR, u których stwierdzono zahamowanie wzrostu pęcherzyków jajnikowych w wieku rozrodczym [13]. Jarki o niskiej masie przy urodzeniu, z ciąż mnogich, mają słabiej rozwiniętą śluzówkę macicy niż jarki o normalnej masie urodzeniowej, co może wpływać na późniejszy wzrost łożyska i pojemność macicy. Niska masa urodzeniowa tryczków oznacza opóźnienie rozpoczęcia dojrzewania hormonalnego i wzrostu jąder [12].

Podsumowanie

IUGR powoduje zaburzenia homeostazy organizmu – zarówno matek, jak i płodów – różnych gatunków zwierząt. Zmniejsza przeżywalność noworodków, spowalnia wzrost, zmniejsza wykorzystanie paszy, negatywnie wpływa na skład i strukturę ciała oraz jakość mięsa, upośledza całą życiową płodność. Ograniczenie odżywienia płodu skutkuje zmianami rozwojowymi, które na stałe zmieniają strukturę, fizjologię i metabolizm organizmu, co predysponuje do występowania zaburzeń metabolicznych, hormonalnych i chorób układu krążenia w późniejszym wieku.

Literatura: 1. Allen W.R., Wilsher S., Tiplady C., Butterfield R.M., 2004 – Reprod. 127, 67-77. **2. Allen W.R., Wilsher S., Turnbull C., Stewart F., Ousey J., Rossdale P.D., Fowden A.L**., 2002 – Reprod. 123, 445-453. **3. Anderson L.L., Parker R.O**., 1976 – J. Reprod. Fertil. 46, 363-368. **4. Bazer F.W., Clawson A.J., Robinson O.W., Ulberg L.C**., 1969 – J. Reprod. Fertil. 18, 121-124. **5. Bee G.**, 2004 – J. Anim. Sci. 82, 826-836. **6. Bell A.W., Burhans W.S., Overton T.R**., 2000 – Proc. Nutr. Soc. 59, 119-126. **7. Bellows R.A., Short R.E**., 1978 – J. Anim. Sci. 46, 1522-1528. **8. Bird I.M., Zhang L.B., Magness R.R**., 2003 – Am. J. Physiol. 284, R245-R258. **9. Chappell G.L.M**., 1993 – J. Anim. Sci. 71, 3151-3154. **10. Cole D.J.A**., 1990 – J. Reprod. Fertil., Suppl. 40, 67-82. **11. Cundiff L.V., Macneil M.V., Gregory K.E**., 1986 – J. Anim. Sci. 63, 27-33. **12. Da Silva P., Aitken R.P., Rhind S.M., Racey P.A., Wallace J.M**., 2001 – Reprod. 122, 375-383. **13. Da Silva P., Aitken R.P., Rhind S.M., Racey P.A., Wallace J.M**., 2003 – Placenta 24, 248-257. **14. Dickinson A.G., Hancock J.L., Hovell G.J.R., Taylor S.C.S., Wiener G**., 1962 – Anim. Prod. 4, 64-79. **15. Ferguson J.D**., 2005 – Vet. Clin. Food Anim. 21, 325-347. **16. Fontaneli R.S., Sollenberger L.E., Littell R.C., Staples C.R**., 2005 – J. Dairy Sci. 88, 1264-1276. **17. Ginther O.J., Douglas R.H**., 1982 – Theriogenology 18, 237-242. **18. Giussani D.A., Forhead A.J., Gardner D.S., Fletcher A.J., Allen W.R., Fowden A.L**., 2003 – J. Physiol. 547, 67-76. **19. Gondret F., Lefaucheur L., Louveau I., Lebret B**., 2005 – Arch. Tierz. Dummerstorf 48, 68-73. **20. Gootwine E., Rozov A., Bor A., Reicher S**., 2006 – Reprod. Fertil. Dev. 18, 433-437. **21. Gootwine E., Zenu A., Bor A., Yossafi S., Rosov A., Pollott G.E.**, 2001 – Livest. Prod. Sci. 71, 49-58. **22. Gootwine E**., 2005 – Anim. Sci. 81, 393-398. **23**. **Greenwood P.L., Hunt A.S., Hermanson J.W., Bell A.W**., 1998 – J. Anim. Sci. 76, 2354-2367. **24. Greenwood P.L., Hunt A.S., Hermanson J.W., Bell A.W**., 2000 – J. Anim. Sci. 78, 50-61. **25. Grummer R.R**., 1995 – J. Anim. Sci. 73, 2820-2833. **26. Guerra-Martinez P., Dickerson G.E., Anderson G.B., Green R.D**., 1990 – J. Anim. Sci. 68, 4039-4050. **27. Han I.K., Bosi P., Hyun Y., Kim J.D., Sohn K.S., Kim S.W**., 2000 – Asian-Australas. J. Anim. Sci. 13, 335-355. **28. Hoaglund C.M., V.M. Thomas V.M., Petersen M.K., Kott R.W.**, 1992 – J. Anim. Sci. 70, 273-280. **29. Hoffman R.M., Kronfeld D.S., Cooper W.L., Harris P.A**., 2003 – J. Anim. Sci. 81, 1764-1771. **30. Huston J.E., Taylor C.A., Lupton C.J., Brooks T.D**., 1993 – J. Anim. Sci. 71, 3124-3130. **31. Ji F., Wu G., Blanton J.R. Jr., Kim S.W**., 2005 – J. Anim. Sci. 83, 366-375. **32. Jobgen W.S., Fried S.K., Fu W.J., Meininger C.J., Wu G**., 2006 – J. Nutr. Biochem. doi:10.1016/ j.nutbio.2005.12.001. **33. Karunaratne J.F., Ashton C.J., Stickland N.C**., 2005 – J. Anat. 207, 763-768. **34. Kemp B., Soede N.M., Vesseur P.C., Helmond F.A., Spoorenberg J.H., Frankena K**., 1996 – J. Anim. Sci. 74, 879-885. **35. Knight J.W., Bazer F.W., Thatcher W.W., Frank D.E., Wallace H.D**., 1977 – J. Anim. Sci. 44, 620-637. **36. McEvoy T.G., Robinson J.J., Ashworth C.J., Rooke J.A., Sinclair K.D**., 2001 – Theriogenology 55, 113-129. **37. McMillen I.C., Robinson J.S.**, 2005 – Physiol. Rev. 85, 571--633. **38. Mellor D.J**., 1983 – Br. Vet. J. 139, 307-324. **39. Murphy V.E., Smith R., Giles W.B., Clifton V.L**., 2006 – Endocr. Rev. 27, 141-169. **40.** NRC 1998. **41. Perry J.S., Rowell J.G**., 1969 – J. Reprod. Fertil. 19, 527--534. **42. Pond W.G., Strachan D.N., Sinha Y.N., Walker E.F. Jr., Dunn J.A., Barnes R.H**., 1969 – J. Nutr. 99, 61-67. **43. Powell S.E., Aberle E.D**., 1980 – J. Anim. Sci. 50, 860-868. **44. Pugh D.G**., 1993 – Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 15, 106-115. **45. Quiniou N., Dagorn J., Gaudre D**., 2002 – Livest. Prod. Sci. 78, 63-70. **46. Redmer D.A., Wallace J.M., Reynolds L.P.**, 2004 – Domest. Anim. Endocrinol. 27, 199-217. **47. Rossdale P.D., Ousey J.C**., 2002 – Equine Vet. Educ. 14, 98-112. **48. Thomas V.M., Kott R.W**., 1995 – Sheep Goat Res. J. 11, 17-24. **49. Thornbury J.C., Sibbons P.D., Vanvelzen D., Trickey R., Spitz L**., 1993 – Pediatr. Pathol. 13, 59-69. **50.** USDA., 2003 – Sheep 2001. Part III: Lambing practices, Spring 2001. #N379.0403. USDA:APHIS:VS., CEAH, Natl. Anim. Health Monitoring System, Fort Collins, CO. **51. Van Rens B.T.T.M., de Koning G., Bergsma R., van der Lende T**., 2005 – J. Anim. Sci. 83, 144-151. **52. Vinsky M.D., Novak S., Dixon W.T., Dyck M.K., Foxcroft G.R**., 2006 – Reprod. Fertil. Dev. 18, 347-355. **53. Wallace J.M., Bourke D.A., Da Silva P., Aitken R.P**., 2001 – Reprod. 122, 347-357. **54. Wallace J.M., Milne J.S., Aitken R.P**., 2004 – Biol. Reprod. 70, 1277-1285. **55. Wang T., Huo Y.J., Shi F.X., Xu R.J., Hutz R.J**., 2005 – Biol. Neonate 88, 66-72. **56. Widdowson E.M**., 1971 – Biol. Neonate 19, 329-340. **57. Wigmore P.M.C., Stickland N.C**., 1983 – J. Anat. 137, 235-245. **58. Wilsher S., Allen W.R**., 2003 – Equine Vet. J. 35, 476--483. **59. Wilson M.E**., 2002 – J. Anim. Sci. 80 (E. Suppl. 2), E195-E201. **60. Wootton R., Flecknell P.A., Royston J.P., John M**., 1983 – J. Reprod. Fertil. 69, 659-663. **61. Wu G., Bazer F.W., Cudd T.A., Meininger C.J., Spencer T.E**., 2004 – J. Nutr. 134, 2169-2172. **62. Wu G., Bazer F.W., Wallace J.M., Spencer T.E**., 2006 – J. Anim. Sci. 84, 2316-2337.