

El mes y la estación del año no afectan la eficacia reproductiva del ratón bajo condiciones constantes de fotoperiodo y temperatura

Month and season do not affect mouse reproductive fitness under constant photoperiod and temperature conditions

Muñoz-Quiles C¹, Cano A.², Tarín JJ¹

¹Departamento de Biología Animal, Facultad de Ciencias Biológicas, Universitat de València, Burjassot 46100, España. ²Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universitat de València.

Resumen

El presente estudio tiene por objetivo averiguar si la eficacia reproductiva y proporción de machos en camadas procedentes de ratones híbridos (hembra C57BL/6Jico x macho CBAJico) alojados en un estabulario bajo condiciones constantes de temperatura y fotoperiodo varía con el mes y las estaciones del año. Para ello, se registró el tamaño de las camadas, porcentaje de machos y tiempo de espera entre partos durante un periodo de 2 años y 8 meses. El mes y la estación no ejercieron ningún efecto significativo sobre las 3 variables analizadas. No obstante, el orden de parto ($P \leq 0.0005$) y la edad de la madre (covariable; $P \leq 0.0005$) afectaron negativamente el intervalo de espera entre partos. La edad de la madre también afectó ($P \leq 0.0005$) negativamente el tamaño de camada. Nuestros datos apoyan la idea de la no-existencia de un reloj biológico endógeno reproductivo en poblaciones de ratones expuestos a condiciones constantes de fotoperiodo y temperatura.

Palabras clave: Reloj biológico. Eficacia reproductiva. Poblaciones de laboratorio. Proporción de machos. Ratón.

Recibido: 24/04/2001

Aceptado: 28/05/2001

Correspondencia: Dr. Juan J. Tarín

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina, Universitat de València

Avda. Blasco Ibañez 17

46010 Valencia.

E-mail: tarinjj@uv.es.

Summary

The present study aims to ascertain whether reproductive fitness and litter sex ratio of laboratory hybrid mice (female C57BL/6Jlco x male CBAJlco) housed under constant conditions of temperature and photoperiod change with month and season. In order for us to reach this aim, litter size, sex ratio and between-labor interval were recorded during a period of 2 years and 8 months. Month and season did not affect any of the three variables analyzed. In contrast, labor order ($P \leq 0.0005$) and maternal age (covariable; $P \leq 0.0005$) had a negative effect on between-labor intervals. Furthermore, maternal age had a negative effect ($P 0.0005$) on litter size. Our data support the notion of the absence of a reproductive biological clock in populations of mice exposed to constant conditions of temperature and photoperiod.

Key words: Biological clock. Laboratory populations. Mouse. Reproductive fitness. Sex ratio.

INTRODUCCIÓN

Las estrategias reproductivas que poseen las diversas poblaciones de mamíferos existentes han sido modificadas por selección natural para lograr su adaptación a un gran número de habitats. Concretamente, los cambios climáticos y las diferencias entre la alternancia día-noche que tienen lugar durante las estaciones del año en climas templados afectan poderosamente a la fisiología de la reproducción de muchos mamíferos (1) incluidos los humanos (2), observándose así una gran variedad de ritmos reproductivos estacionales, circanuales y/o circadianos bajo condiciones naturales.

Se han llevado a cabo muchos estudios en animales bajo condiciones constantes de temperatura, humedad y fotoperiodo, fundamentalmente en roedores, con el objetivo de dilucidar si tales variaciones estacionales son dependientes de cambios ambientales externos, o si, por el contrario, se trata de ciclos biológicos endógenos totalmente independientes de las condiciones externas. Por ejemplo, en el caso de la rata (*Rattus norvegicus*), Lee y McClitock (3) estudiaron las variaciones en la reproducción de hembras de laboratorio durante un periodo de dos años bajo condiciones constantes de temperatura, fotoperiodo y humedad. Se observó que durante los meses de mayo a agosto las hembras presentaron unos ciclos del estro más regulares y más cortos que durante el resto del año, lo cual se tradujo en una mayor incidencia de apareamiento y porcentaje de lechales que llegaron al destete. Estos resultados les condujeron a sugerir la existencia de un ciclo anual endógeno en esta especie de roedores, aunque tampoco descartaron la posibilidad de que las variaciones estacionales encontradas pudiesen ser debidas a algún factor ambiental no controlado como por ejemplo la presión barométrica.

Otros estudios utilizando hámsteres (4-7) señalan al fotoperiodo como principal causante de las variaciones estacionales en eficacia reproductiva a lo largo del año, siendo ésta mayor durante los meses de verano (días largos).

Por otra parte, se ha estudiado en varias ocasiones la variación reproductiva estacional en el ratón doméstico (8, 9). Un ejemplo de ello es el estudio realizado por Drickamer (9) en el ratón *Mus domesticus*, quien tras sus investigaciones concluyó que la fertilidad y fecundación varían estacionalmente tanto en ratones sometidos a domesticación durante catorce años como en ratones salvajes capturados y expuestos a las mismas condiciones de laboratorio durante 4 años. Sus resultados mostraron un menor número de embarazos y menor tamaño de las camadas durante los meses de invierno en las dos poblaciones de ratones. Como hipótesis explicativa de estos resultados, Drickamer (9) sugirió la existencia de un ritmo circanual con bases genéticas, es decir, la existencia de un reloj biológico interno. En concreto, propuso que debido a que el ratón doméstico es capaz de habitar y reproducirse en una gran variedad de habitats y bajo diferentes regímenes medio ambientales (es decir, es un animal oportunista), podría haber acontecido una selección natural que desviase las máximas tasas de producción a las mejores estaciones del año en términos de climatología y disponibilidad de recursos. Esta hipótesis quedaría respaldada por el hecho de que las diferencias estacionales en fertilidad y fecundidad fueron mayores en la población de ratones expuestos a condiciones de laboratorio durante 4 años que en la población de ratones sometidos a domesticación durante 14 años.

En cambio, otros autores no encontraron ninguna variación estacional en la tasa de embarazo en ratonas de laboratorio (10). Estos autores sólo hallaron diferencias en la media de los pesos de los fetos y placentas.

tas con un máximo en otoño y un mínimo en verano. Este efecto, según ellos, podría ser inducido por factores nutricionales, de manera que los alimentos proporcionados a los roedores, producidos localmente, podrían haber variado su calidad según las estaciones del año.

Drickamer (9) también encontró entre la descendencia un menor porcentaje de machos durante los 4 meses de invierno que en el resto del año tanto en los ratones sometidos a condiciones de laboratorio durante 14 años como en aquellos expuestos durante 4 años.

Los factores que influyen en la variación de la proporción entre sexos han sido estudiados en varias ocasiones tanto en humanos (11) como en algunos otros mamíferos (12). Las variaciones estacionales encontradas en humanos (mayor porcentaje de varones en primavera y verano) no parecen ser significativas, mientras que en especies como las focas grises, focas Weddell y ovejas (12), el ratón doméstico (8) ó el hámster (13) las diferencias estacionales son significativas (14). La mayoría de estudios observan un mayor porcentaje de machos durante las estaciones con mejores condiciones climáticas y mayor disponibilidad de recursos (15-17).

El presente estudio tiene por objetivo averiguar si la eficacia reproductiva y proporción de machos en camadas procedentes de ratones híbridos (hembra C57BL/6Jico x macho CBAJico) alojados en un estabulario bajo condiciones constantes de temperatura y fotoperiodo varía con el mes y las estaciones del año. La eficacia reproductiva se midió utilizando dos caracteres métricos: intervalos de tiempo entre partos y el tamaño de cada camada (18).

MATERIAL Y MÉTODOS

El periodo de estudio se extiende desde abril de 1998 a diciembre de 2000. Durante este tiempo se realizó un seguimiento de los partos de ratones híbridos (hembra C57BL/6Jico x macho CBAJico) alimentados con una dieta de laboratorio convencional y aporte de agua *ad libitum*. Los ratones de la generación parental (112 hembras y 56 machos) se alojaron en cajas de plástico de 26,5 x 20,5 x 13.5 cm (2 hembras y 1 macho por caja) en un régimen de 14:10 h (luz:oscuridad) y temperatura (20°C) constantes desde la semana 10 hasta la semana 52-70 de edad, momento en el cual se sacrificaron mediante dislocación cervical. Durante este tiempo se registró el número de parto, tamaño de camada de cada uno de los partos, tiempo de espera o intervalo entre partos, proporción

de machos en cada una de las camadas y mes y estación del año en cada parto.

Todos los animales experimentales utilizados en este estudio fueron manejados de acuerdo con las normas del National Research Council (NRC) publicadas en la "Guía para el Cuidado y Manejo de los Animales de Laboratorio" (1996).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la prueba del análisis de la covarianza (ANCOVA) introduciendo la variable "madre" como variable aleatoria. La prueba de Levene se utilizó para comprobar la igualdad de varianzas entre grupos. La prueba de una muestra de Kolmogorov-Smirnov sirvió para comprobar que las variables seguían una distribución normal. Si una variable no se ajustaba a una distribución normal, se aplicaba la transformación logarítmica (tiempo de espera entre partos), raíz cuadrada (si los datos eran números de animales) o logística (si los datos eran porcentajes). Se utilizaron modelos de regresión lineal para detectar relaciones lineales entre variables. Los valores que se presentan en las tablas son medias \pm errores estándares. La significatividad fue definida como ($p \leq 0,05$). El análisis estadístico fue llevado a cabo utilizando el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

En la Tabla 1, se muestra la variación del tamaño de la camada, porcentaje de machos y tiempo de espera entre partos según los 12 meses del año. El tamaño de la camada osciló entre un mínimo de $5,4 \pm 0,4$ miembros en el mes de abril frente a un máximo de $7,3 \pm 0,5$ miembros en el mes de julio). El porcentaje de machos fue mínimo en el mes de febrero ($40,3 \pm 4,2\%$) y máximo en el mes de enero ($53,6 \pm 3,5\%$). Por otra parte, el intervalo o tiempo de espera entre partos osciló entre un mínimo de $4,4 \pm 0,3$ semanas en el mes de agosto y un máximo de $5,7 \pm 0,5$ semanas en el mes de septiembre. Las pruebas de ANCOVA aplicadas no detectaron diferencias significativas entre los distintos meses del año en ninguna de estas 3 variables analizadas. No obstante, el orden de parto ($P \leq 0,0005$) y la edad de la madre (covariable; $P \leq 0,0005$) afectaron significativamente el intervalo de espera entre partos. La edad de la madre también afectó significativamente ($P \leq 0,0005$) al tamaño de camada.

Tabla 1*Variación del tamaño de la camada, porcentaje de machos y tiempo de espera entre partos según los 12 meses del año*

	Mes del parto											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept.	Octubre	Nov.	Dic.
Nº de partos	36	30	27	40	46	42	38	50	53	44	65	44
Tamaño de camada	6.9±0.5 ^a (250) ^b	6.5±0.5 (194)	6.1±0.4 (166)	5.4±0.4 (214)	5.6±0.4 (258)	6.6±0.4 (279)	7.3±0.5 (279)	7.0±0.4 (353)	6.6±0.4 (349)	7.1±0.5 (313)	6.8±0.3 (440)	6.5±0.4 (287)
% Machos	53.6±3.5	40.3±4.2	47.9±3.7	52.4±4.3	50.9±3.8	44.1±3.4	45.3±3.3	47.5±3.3	46.4±2.9	46.3±3.7	48.1±2.6	44.2±3.3
Intervalo entre partos (semanas)	4.9 ± 0.3	4.9 ± 0.3	4.8 ± 0.4	5.5 ± 0.5	5.1 ± 0.3	5.4 ± 0.4	5.4 ± 0.5	4.4 ± 0.3	5.7 ± 0.5	5.1 ± 0.4	5.3 ± 0.3	4.9 ± 0.4

^aMedia ± error estándar.
^bNº total de ratones.

La Tabla 2 muestra la influencia estacional sobre el tamaño de la camada, porcentaje de machos y tiempo de espera entre partos. El análisis de los datos no mostró diferencias significativas entre las 4 estaciones del año en ninguna de las 3 variables analizadas. Sin embargo, al igual que ocurrió con el análisis del efecto de los meses del año, el orden de parto ($P \leq 0,0005$) y la edad de la madre (covariable; $P \leq 0,0005$) afectaron significativamente el intervalo de espera entre partos, mientras que la edad de la madre afectó significativamente ($P \leq 0,0005$) sólo al tamaño de camada.

Con objeto de analizar más detalladamente el efecto de la edad materna sobre el intervalo de espera entre partos y tamaño de camada, se agruparon los datos en intervalos de edad desde la semana 10 a la

semana 70. En la Tabla 3, se puede apreciar que el tamaño de camada disminuyó a medida que se incrementó la edad de la madre (coeficiente de regresión = $-0.201 \pm 0,022$; $p \leq 0,0005$), mientras que el tiempo de espera entre partos aumento con la edad materna (coeficiente de regresión = $0,0348 \pm 0,010$; $p \leq 0,0005$). Tal como mostró la prueba de ANCOVA previamente realizada, la edad de la madre no influyó sobre el porcentaje de machos.

En la tabla 4, se muestran los datos desglosados según el orden de parto. Como puede observarse, el tamaño de camada disminuyó a medida que aumentó el orden del parto. Tal como mostró la prueba de ANCOVA previamente realizada, el orden de parto no afectó al porcentaje de machos ni al tiempo de espera entre partos.

Tabla 2*Variación del tamaño de la camada, porcentaje de machos y tiempo de espera entre partos según las 4 estaciones del año*

	Estación del año			
	Dic.-Feb.	Mar.-May.	Jun.-Agost.	Sep.-Nov.
Nº de partos	110	113	130	162
Tamaño de camada	6.6±0.3 ^a (731) ^b	5.6±0.2 (638)	7.0±0.3 (911)	6.8±0.2 (1102)
% Machos	46.2±2.1	50.7±2.3	45.8±2.0	47.1±1.7
Intervalo entre partos (semanas)	4.9±0.2	5.1±0.2	4.9±0.2	5.3±0.2

^aMedia ± error estándar.
^bNº total de ratones.

Tabla 3*Variación del tamaño de la camada, porcentaje de machos y tiempo de espera entre partos según la edad de la madre*

	Edad de la ratona					
	10-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Nº de partos	151	151	127	62	23	1
Tamaño de camada	7.8±0.2 ^a (1182) ^b	6.8±0.2 (1034)	5.9±0.2 (750)	5.3±0.3 (329)	3.4±0.4 (79)	6.0±0.4 (8)
% Machos	47.9±1.7	46.7±1.8	50.8±2.1	42.8±3.1	41.0±5.8	50.0
Intervalo entre partos (semanas)	4.2±0.2	5.2±0.2	5.4±0.3	5.7±0.4	5.1±0.5	—

^aMedia ± error estándar.
^bNº total de ratones.

Tabla 4
Variación del tamaño de la camada, porcentaje de machos y tiempo de espera entre partos según el orden de parto
Orden de parto

	Orden de parto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	≥10
Nº de partos	81	100	98	77	54	36	27	19	13	10
Tamaño de camada	6.9±0.3 ^{a,c} (562) ^b	7.7±0.3 ^d (765)	6.5±0.3 ^e (634)	6.6±0.3 ^f (508)	6.4±0.3 (345)	6.0±0.4 (219)	5.8±0.3 (157)	5.0±0.7 (95)	4.8±0.7 (63)	3.4±0.6 (34)
% Machos	50.4±2.7	47.9±2.1	44.0±2.2	49.1±2.3	51.6±3.2	43.3±3.9	43.0±4.6	49.0±6.1	39.9±4.8	46.2±11.2
Intervalo entre partos (semanas)	—	4.6±0.2	5.3±0.2	6.0±0.4	4.8±0.3	4.8±0.3	5.5±0.4	4.8±0.5	4.7±0.6	5.3±0.7

^aMedia ± error estándar.

^bNº total de ratones.

^cValor significativamente diferente al parto 7 ($p \leq 0.013$), 8 ($p \leq 0.042$) y 10 ($p \leq 0.006$).

^dValor significativamente diferente al parto 5 ($p \leq 0.031$), 6 ($p \leq 0.027$), 7 ($p \leq 0.003$), 8 ($p \leq 0.017$), 9 ($p \leq 0.046$) y 10 ($p \leq 0.003$).

^eValor significativamente diferente al parto 10 ($p \leq 0.045$).

^fValor significativamente diferente al parto 10 ($p \leq 0.034$).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que no existen diferencias significativas entre los distintos meses y estaciones del año en el tamaño de camada, porcentaje de machos en la descendencia y tiempo de espera entre partos de ratonas de laboratorio expuestas a condiciones constantes de fotoperiodo y temperatura. Las únicas variables que influyeron negativamente sobre el intervalo de espera entre partos fueron la edad materna y el orden de parto. La edad de la madre también influyó negativamente sobre el tamaño de camada.

Estos resultados están en consonancia con el estudio realizado por Wiebold y Becker (10) con ratonas de laboratorio, en el cual no se encontraron variaciones estacionales en la tasa de embarazo. Sin embargo, contrasta con el estudio de Drickamer (9) quien observó que los tamaños de las camadas fueron significativamente menores durante los 4 meses de invierno que durante la primavera, verano y otoño. Tal como hemos mencionado en la Introducción, Drickamer (9) sugirió la existencia de un ritmo circanual interno establecido por un proceso de selección natural. De hecho, Drickamer (9) encontró que las diferencias estacionales en fertilidad y fecundidad fueron mayores en la población de ratones expuestos a condiciones de laboratorio durante 4 años que en la población de ratones sometidos a domesticación durante 14 años.

Siguiendo este razonamiento, nosotros proponemos que la ausencia de efecto estacional encontrada

en nuestro estudio podría deberse a la existencia de un proceso de selección natural inversa acaecida durante los más de 80 años que las cepas C57BL/6Jico y CBAJico han sido mantenidas bajo condiciones de laboratorio [la cepa C57BL/6Jico fue fundada en 1921, después del cruce de la hembra nº 57 con el macho nº 52 procedentes de un centro de cría comercial en USA (Miss Abby Lathrop). Fue introducida en los Laboratorios Jackson en 1948 en la generación F22 y de allí a IFFA CREDO en 1981 en la generación F140). Por otra parte, la cepa CBA/Jico fue fundada en 1920 a partir de un cruce entre una hembra albina Bagg y un macho DBA. Fue introducida en el Laboratorio Jackson en 1948 en la generación F67 y de allí a IFFA CREDO en 1982 en la generación F186]. En otras palabras, el hecho de que nuestras cepas de ratones han sido expuestas a condiciones constantes de fotoperiodo y temperatura, así como comida y agua *ad libitum*, durante un gran número de generaciones podría neutralizar cualquier ritmo biológico interno establecido por selección natural en los ratones antecesores expuestos a señales externas medioambientales.

El impacto del número de parto sobre el tamaño de la camada ha sido estudiado en muchas especies. Se considera que las condiciones maternas son un factor limitante al respecto, alcanzando un tamaño máximo de camada en edades reproductivas intermedias (19). El presente estudio muestra una disminución clara en el tamaño de la camada a medida que

aumenta significativamente el número de partos, en particular, a partir del parto quinto. Estos resultados son semejantes a los obtenidos por Huck y col. (17), en el hámster *Mesocricetus auratus*, en cuyo caso el tamaño de la camada aumentó del primer al tercer parto y empezó a disminuir significativamente a partir del parto quinto.

En cuanto a la edad materna, nuestros resultados muestran una disminución en el tamaño de las camadas a medida que aumenta la edad de la madre. Estos datos están de acuerdo con estudios previos en otras especies de roedores (13, 17, 20). Dicha disminución en el tamaño de camada al aumentar la edad materna y el número de partos podría deberse tanto a una falta de viabilidad de los ovocitos como a la presencia de un ambiente uterino desfavorable provocados por el deterioro fisiológico sufrido por la madre con el paso de los años y/o de los sucesivos partos.

Existen numerosos estudios sobre la variación de la relación entre sexos en la descendencia de diferentes especies de roedores sometidos a condiciones constantes de fotoperiodo y temperatura (12, 16, 21, 22). Todos ellos sugieren como posibles factores causantes de tales variaciones a la edad materna, el número de partos ó el estrés sufrido por la madre bajo condiciones nutricionales ó ambientales desfavorables. En nuestro caso, no hemos observado diferencias significativas en el porcentaje de machos según el mes o la estación del año, la edad materna y el orden de parto. Estos resultados concuerdan con el trabajo de Lerchl (19) realizado en el hámster *Phodopus sungorus*, en el cual no se observó ningún sesgo en la proporción de sexos en relación con el número de camada. Por el contrario, contrastan con el sesgo a favor de las hembras observado por Huck (17) al aumentar el orden de parto en el hámster *Mesocricetus auratus*.

Por otra parte, nuestros datos muestran que la estación del año no afecta tampoco al porcentaje de machos de las camadas. Estos resultados contradicen lo observado por Drickamer (9), quien halló un mayor porcentaje de hembras durante los meses de invierno. Según este autor, bajo condiciones estresantes (invierno), las ratonas producirían mayor cantidad de individuos del sexo que presenta menor varianza en el éxito reproductivo (sexo femenino), mientras que bajo condiciones medio-ambientales favorables, el porcentaje de sexos se desplazaría hacia el sexo con mayor varianza en el éxito reproductivo (sexo masculino). Además Krackow (23) propuso que la mayor proporción de hembras nacidas durante los meses de invierno sería debido a un aumento de la mortalidad fetal de los machos. En nuestro caso, dado

que las condiciones ambientales no variaron durante los distintos meses del año, no habría motivo para esperar una mayor mortalidad fetal en ninguna estación del año.

En resumen, nuestros datos muestran la ausencia de efecto del mes o estación del año sobre el tamaño de camada, porcentaje de machos en la descendencia y tiempo de espera entre partos de ratonas de laboratorio expuestas a condiciones constantes de fotoperiodo y temperatura. Estos resultados apoyan la idea de la no-existencia de un reloj biológico endógeno reproductivo en poblaciones de ratones expuestos a condiciones constantes de fotoperiodo y temperatura.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido realizado gracias a las ayudas GV99-138-1-04 de la Conselleria de Cultura, Educació i Ciència, Generalitat Valenciana; FIS 00/0668, Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo; y 1FD97-1035-C02-01, CICYT, Ministerio de Educación y Cultura y Unión Europea.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Neill K.:** The Physiology of reproduction. 2nd Edition. Raven Press, New York 1994; Vol.2: 541-572.
2. **Vendrell FJ, Baviera MA, Ten J, Blanes R, Tarín JJ.:** Efectos de las estaciones del año y fases de la Luna en resultados de FIV-TE. Revista Iberoamericana de Fertilidad 1995; 3: 41-46.
3. **Lee TM, McClintock MK.:** Female rats in a laboratory display seasonal variation in fecundity. J Reprod Fert 1986; 77: 51-59.
4. **Pospichal MW, Karp JD, Powers JB.:** Influence of day-length on male hamster sexual behavior†: masking effects of testosterone. Physiol Behav 1991; 49: 417-422.
5. **Prendergast BJ, Gorman MR, Zucker I.:** Establishment and persistence of photoperiodic memory in hamsters. Proc Matl Acad Sci U.S.A.2000; 97: 5586-5591.
6. **Anchordoquy HC, Lynch GR.:** Evidence of an annual rhythm in a small proportion of Siberian hamsters exposed to chronic short days. J Biol Rhythms 2000; 15: 122-125.
7. **Mason-Pevet M, Naimi F, Canquihem B, Saboureau M, Bonn D, Pevet P.:** Are the annual reproductive and body weight rhythms in the male European hamster (*Cricetus cricetus*) dependent upon a photoperiodically entrained circannual clock?. J Pineal Res 1994; 17: 151-163.

8. **Drickamer LC.:** Seasonal variation in litter size, bodyweight and sexual maturation in juvenile female house mice (*Mus musculus*). *Lab Anim* 1977; 11: 159-162.
9. **Drickamer LC.:** Seasonal variation in fertility, fecundity and litter sex ratio in laboratory and wild stocks of house mice (*Mus domesticus*). *Lab Anim Sci* 1990; 40: 284-288.
10. **Wiebold JL, Becker WC.:** Inequality in function of the right and left ovaries and uterine horns of the mouse. *J Reprod Fert* 1987; 79: 125-134.
11. **James WH.:** The human sex ratio. Part 1: a review of the literature. *Hum Biol* 1987; 59: 873-900.
12. **Clutton-Brock TH, Iason GR.:** Sex Ratio variation in mammals. *Q Rev Biol* 1986; 61: 339-374.
13. **Huck UW, Labov JB, Lisk RD.:** Food restricting young hamsters (*mesocricetus auratus*) affects sex ratio and growth of subsequent offspring. *Biol Reprod* 1986; 35: 592-598.
14. **James WH.:** Evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels at the time of conception. *J Theor Biol* 1996; 180: 271-286.
15. **McClure PA.:** Sex-biased litter reduction in food-restricted wood rats (*Neotoma floridana*). *Science* 1981; 211: 1058-1060.
16. **Labov JB, Huck UW, Vaswani P et al.:** Sex ratio manipulation and decreased growth of male offspring of undernourished golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Behav Ecol Sociobiol* 1986; 18: 241-249.
17. **Huck UW, Pratt NC, Labov JB, Lisk RD.:** Effects of age and parity on litter size and offspring sex ratio in golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Reprod Fert* 1988; 83: 209-214.
18. **Falconer DS.:** Introduction to Quantitative Genetics. 2nd Edition. Longman, London.
19. **Lerchl A.:** Breeding of D'jungarian hamsters (*Phodopus sungorus*): influence of parity and litter size on weaning success and offspring sex ratio. *Lab Anim* 1995; 29: 172-176.
20. **Meikle DB, Drickamer LC.:** Food availability and secondary sex ratio variation in wild and laboratory house mice (*Mus musculus*). *J Reprod Fert* 1986; 78: 587-591.
21. **Meikle DB, Thornton MW.:** Premating and gestational effects of maternal nutrition on secondary sex ratio in house mice. *J Reprod Fert* 1995; 105: 193-196.
22. **Peaker M, Taylor E.:** Sex ratio and litter size in guinea-pig. *J Reprod Fert* 1996; 108: 63-67.
23. **Krackow S:** Sex ratio manipulation in wild house mice: the effect of fetal resorption in relation to the mode of reproduction. *Biol Reprod* 1992; 47: 541-548.