

## **ЗНАЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ В ФЕТАЛЬНОМ ПРОГРАММИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Матаев С.И., Полякова В.А.**

*ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, e-mail: Natalya.Chabanova@gmail.com*

---

В последнее десятилетие внимание исследователей в области профилактики метаболических заболеваний обращено к изучению влияния факторов внешней среды еще в антенатальном периоде. Результаты многих исследований демонстрируют связь между состоянием материнского организма, в частности питания, наличия ожирения в период беременности и здоровьем будущего ребенка как в детстве, так и во взрослой жизни. Целью исследования явилось проведение систематического анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли материнского ожирения в фетальном программировании хронических заболеваний у взрослых. В обзоре представлены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных за последние 10 лет. Описаны механизмы программирующего влияния ожирения у матери во время беременности на состояние здоровья потомства. Дальнейшее проведение исследований, изучающих механизмы взаимосвязи материнского ожирения с развитием хронических неинфекционных заболеваний у взрослых, представляет значительный интерес и позволит проводить их профилактику, начиная с периода внутриутробного развития.

---

Ключевые слова: беременность, ожирение, фетальное программирование.

## **THE IMPORTANCE OF OBESITY IN FETAL PROGRAMMING OF CHRONIC DISEASES**

**Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Mataev S.I., Polyakova V.A.**

*Tyumen state medical university, Tyumen, e-mail: Natalya.Chabanova@gmail.com*

---

In the last decade the attention of researchers in the field of prevention of metabolic diseases addressed to study the influence of environmental factors in the antenatal period. Many studies demonstrate the link between the state of the parent body, in particular nutrition, presence of obesity during pregnancy and the health of the unborn child as in childhood and in adult life. The purpose of the study was to conduct a systematic analysis of data available in current literature, the role of maternal obesity in fetal programming of chronic diseases in adults. The review presents data on foreign and domestic articles published over the past 10 years. Programming describes the mechanisms of influence of obesity of the mother during pregnancy on the health of the offspring. Further studies investigating the relationship of maternal obesity with the development of chronic non-communicable diseases in adults is of considerable interest and will allow their prevention since the period of fetal development.

---

Keywords: pregnancy, obesity, fetal programming.

Рост распространенности ожирения приводит к увеличению количества женщин репродуктивного возраста, вступающих в период беременности с избыточной массой тела и ожирением. Материнское ожирение является фактором риска нарушений фертильности, невынашивания, преэклампсии, гестационного диабета [3,4]. Эти осложнения увеличивают, в свою очередь, риск неблагоприятного программирования метаболизма плода с развитием избыточной жировой ткани и снижением чувствительности к инсулину [11].

Организм матери, являясь средой для развивающегося плода, оказывает первостепенное влияние на становление всех его жизненно важных функций. Многочисленными исследованиями последних лет доказана связь между ИМТ до беременности и повышением у потомства риска развития ожирения и сопутствующих метаболических нарушений, начиная с младенчества и детства вплоть до подросткового и

зрелого возраста [20, 39]. Программирование – это процесс, при котором под влиянием факторов внешней среды изменяется активность и соответственно функция отдельных генов, которая влечет за собой изменения метаболизма. Фетальное программирование расценивается современной наукой как *in utero* феномен, определяющий дальнейшую восприимчивость организма к заболеваниям, сформированную еще в клеточном внутриутробном периоде [1]. Эпигенетические изменения являются ответом на условия среды *in utero* и могут приводить к устойчивым изменениям в структуре и функции метаболической системы [14, 27, 36], повышая, таким образом, восприимчивость к хроническим заболеваниям [32, 9]. Женщины, вступающие в период беременности с избыточной массой тела или набирающие избыточный вес во время беременности, закладывают основу для передачи эпидемии ожирения из поколения в поколение. Нет сомнений в том, что пищевой статус матери влияет на состояние ее ребенка в младенческом возрасте; он также предопределяет риск ожирения в детстве и сопряженных с этим хронических заболеваний в зрелости. Нутритивный статус матери во время внутриутробного и младенческого развития ее ребенка влияет на его рост и развитие путем внесения изменений в ходе фетального эпигенетического программирования, что влияет на восприимчивость к факторам среды, предопределяющую сопротивляемость межпоколенческим хроническим заболеваниям. Имеются множественные подтверждения прямого воздействия нутритивного статуса матери на здоровье потомства в зрелости [13, 18, 24, 36]. Показатель ИМТ более 30 у женщины до наступления беременности является прямым предиктором развития ожирения у ребенка. Дети, матери которых имели избыточную массу тела или переждали во время беременности, как правило, при рождении имеют большой вес, а в последующем страдают различными метаболическими нарушениями [19]. У беременных, страдающих ожирением, липидные нарушения и ИР проявляются в большей степени, при этом у них резко снижены эндотелий-зависимые микрососудистые функции. Эти метаболические и сосудистые нарушения могут быть частично обусловлены и секреторной активностью жировой ткани. В эксперименте на грызунах показано, что свойственное ожирению высокожирное питание приводит к уменьшению количества митохондриальной ДНК в печени и почках, снижению экспрессии митохондриальных генов в аорте. Данные изменения ассоциированы с развитием жировой болезни печени, снижением чувствительности к ацетилхолину, уменьшением аортальной эндотелий-зависимой вазодилатации, повышением жесткости артерий, уменьшением объема эндотелиальных клеток. Экспериментальные данные на овцах продемонстрировали негативное влияние ожирения на процессы плацентарного миогенеза и ангиогенеза, фетального развития скелетной мускулатуры, изменение печеночного фосфорилирования

аденозинмонофосфаткиназы, увеличения экспрессии гена лептина. Промотор гена лептина расположен в CpG островках и имеет высокую степень метилирования в преадипоцитах, а деметилирование промотора ассоциировано с индукцией экспрессии лептина в адипоцитах на этапе дифференцировки [12].

Ожирение и избыточное питание беременной женщины увеличивают уровень глюкозы и инсулина у плода, далее увеличиваются синтез лептина и его секреция адипоцитами плода, что, в свою очередь, еще больше повышает уровень глюкозы, инсулина, лептина и модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии плода и новорожденного и программирует рост индекса массы тела (ИМТ) у потомства [37]. Дополнительный вклад в программирование метаболизма плода и новорожденного приносит нарушение липидного обмена и другие метаболические нарушения, присущие течению ожирения.

На сегодняшний день известно, что здоровье человека в значительной степени обуславливает микробиота кишечника [7, 35]. В свою очередь, состояние здоровья макроорганизма, его питание и окружающая среда также влияют на состав микрофлоры кишечника. Многочисленные исследования показали, что процесс формирования кишечной микробиоты ребенка во внутриутробном периоде и в первый год жизни играет ключевую роль в программировании его метаболического здоровья [37,23,16]. В литературе имеется достаточно большое количество данных, подтверждающих роль кишечной микрофлоры в эпигенетических механизмах метаболического программирования при ожирении у беременных. Доказано влияние бактерий на метагеном человека через регуляцию экспрессии генов, что позволило сформировать представление о программирующем влиянии кишечной микробиоты на метаболизм человека [6, 26]. Так, в экспериментальном исследовании Paul H.A. и соавт. (2016) показано, что на фоне изменения состава микрофлоры кишечника беременных крыс с помощью пробиотиков снижение степени ожирения коррелирует с уменьшением потребления энергии, гестационной прибавки веса и предотвращает развитие ожирения у потомства [28].

Наиболее хорошо изучены 3 основных эпигенетических механизма программирования: метилирование ДНК, модификация гистона и действие микро-РНК [2]. Метаболиты кишечной микрофлоры путем модификации гистонов и метилирования ДНК оказывают влияние на состояние хроматина и, следовательно, на реализацию генетической информации и здоровье человека [26]. Ожирение и другие заболевания, связанные с питанием, могут модулироваться микро-РНК, поступающими в организм. Микроорганизмы, входящие в состав микробиоты органов и тканей человека, могут воздействовать на экспрессию генов посредством своих микро-РНК. Поскольку микрофлора во многом

формируется за счет питания, алиментарный фактор можно рассматривать в качестве пускового механизма эпигенетического программирования. Микро-РНК играют ключевую роль в дифференциации стволовых клеток в адипоциты [29].

Исследования А. Santacruz (2010) показали, что избыточный вес и ожирение в период беременности изменяют состав кишечной микробиоты. Анализ рационов у женщин показал тенденцию к снижению потреблению пищевых волокон и повышенному потреблению животного белка у женщин с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>. В биохимических показателях женщин с избыточным весом выявлены повышение уровня триглицеридов и общего холестерина и снижение уровня фолиевой кислоты и железа [31]. По некоторым данным, ожирение у женщины считается фактором риска развития дефекта нервной трубки [30]. Возможно, это связано со снижением содержания бифидобактерий в кишечной микробиоте женщин с ожирением, так как есть данные, что именно бифидобактерии синтезируют и секретируют фолиевую кислоту [41]. Повышение уровня бифидобактерий коррелировало с повышением уровня фолиевой кислоты. В исследовании А.Л. Kozyrskyj (2016) выявлена прямая корреляция между ИМТ матери и количеством бифидобактерий и стафилококков у новорожденного. Показано, что избыточный вес и ожирение матери влияют на композиционную структуру микробиоты кишечника у новорожденных детей в результате вертикальной передачи микробиоты и/или их метаболитов во время беременности. В этой работе продемонстрированы данные об ассоциации между индуцированным материнским ожирением дисбактериозом кишечника и риском избыточного веса ребенка. Кроме того, получены новые сведения о половом дисморфизме, свидетельствующие о большей подверженности риску ожирения новорожденных мальчиков [23].

Жировая ткань – это эндокринный орган, вырабатывающий целый ряд биологически активных веществ, адипоцитокинов, влияющих на иммунную, репродуктивную и другие системы организма. Известно, что ожирение индуцирует хронический воспалительный процесс, что является одним из механизмов, ведущих к инсулинорезистентности. В экспериментах введение беременным крысам Вистар ИЛ-6 или ФНО- $\alpha$  ведет к развитию ожирения у потомства обоих полов. Введение цитокинов повышает массу тела только у самцов, а объем жировой ткани увеличивается у потомства обоих полов [10]. Авторы показали, что инсулиночувствительность снижается при воздействии ИЛ-6, в то время как введение ФНО- $\alpha$  приводит к увеличению уровня инсулина у самцов. Повышение уровня лептина отмечалось только у самок после воздействия ИЛ-6. Кроме того, установлено повышение уровня тестостерона после воздействия ИЛ-6 у самок, что в последующем может привести к нарушению репродуктивной функции. Найденные эффекты провоспалительных цитокинов можно объяснить тем, что они ингибируют плацентарную 11 $\beta$ -

гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа ( $11\beta$ -HSD2), осуществляющую конверсию активного кортизола в кортизон. Концентрация кортизола у беременных женщин в 4 раза выше, чем у плода. Для предотвращения перехода большого количества кортизола от матери к плоду служит  $11\beta$ -HSD2. В экспериментах на эксплантах плаценты человека показано, что активность данного фермента в плаценте уменьшается после воздействия ИЛ- $1\beta$  на 25,2 %, ФНО- $\alpha$  на 24,8 %, ИЛ-6 на 22,7 %. Это обеспечивает повышенный трансплацентарный переход кортизола к плоду, что ведет к задержке роста фетальных органов и самого плода [22].

К настоящему времени также установлено, что адипоциты экспрессируют толл-подобные рецепторы 2 и 4. Толл-подобный рецептор 4 является классическим рецептором для липополисахарида. Другим лигандом для этого рецептора служат свободные жирные кислоты, активирующие сигнал, идущий от рецептора, и, как следствие, активирующие воспаление. Ожирение матери усиливает экспрессию плацентарных транспортеров жирных кислот и более высокую их доставку развивающемуся плоду в середине периода гестации [40]. В эксперименте показано, что мыши, мутантные по толл-подобному рецептору 4, имеют уменьшенную жировую ткань, снижение в ней активности воспаления и уменьшение секреции провоспалительных маркеров. Вместе с тем у них улучшается прохождение инсулинового сигнала, т. е. снижается инсулинорезистентность [34]. Конечным звеном этой цепи является то, что воспаление ингибирует дифференцировку стволовых клеток в миоциты и усиливает дифференцировку в адипоциты, ускоряя развитие жировой ткани у плода, что в последующем непосредственно трансформируется в ожирение у потомства. Таким образом, ожирение через индуцируемое им воспаление и адипокины способно повреждать эндокринный профиль жировой ткани у потомства. В дополнение к воспалительному каскаду важным механизмом в развитии инсулинорезистентности в адипоцитах у лиц с ожирением является стресс эндоплазматического ретикулума [17]. В экспериментах на овцах показано, что материнское ожирение индуцирует воспаление и инсулинорезистентность в мышцах плода в поздние сроки гестации [38]. Кроме того, наблюдается усиление адипогенеза в фетальных мышцах. Авторы показали, что при наличии ожирения у матери в фетальных мышцах в 2 раза выше экспрессия толл-подобного рецептора 4, повышено содержание ФНО- $\alpha$ , активирован путь, связанный с ядерным фактором  $\kappa B$ , что подтверждает активацию провоспалительных процессов. Вместе с этим по сравнению с контролем количество инсулиновых рецепторов в фетальных мышцах снижено, в фетальной плазме повышена концентрация глюкозы и инсулина. Высокий уровень глюкозы индуцирует адипогенную дифференцировку стволовых клеток, находящихся в мышцах, т. е. сдвигает миогенез в сторону адипогенеза [5].

Важным механизмом программируемого развития ожирения является взаимодействие жировой ткани с  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [21]. Доказано, что у новорожденных детей обоих полов, родившихся у матерей с ожирением, развивается инсулинорезистентность [25]. Далее было показано, что инсулинорезистентность у плодов от матерей с ожирением развивается *in utero* [8]. У новорожденных от матерей с ожирением отмечается более высокая масса тела и плаценты при рождении, повышение уровня инсулина, глюкозы, лептина, ИЛ-6 и С-реактивного белка в пуповинной крови. Доказано также, что материнское ожирение программирует прохождение инсулинового и адипонектинового сигнала у потомства [33]. Уровень сывороточного инсулина, лептина и резистина повышен, а высокомолекулярного адипонектина и фактора роста фибробластов снижен у потомства матерей с ожирением. В крови плодов и новорожденных отмечено также увеличение содержания кортизола и инсулинпозитивных клеток на единицу поля в островках поджелудочной железы за счет повышения митозов в  $\beta$ -клетках и снижения апоптоза. Повышенный уровень глюкозы у плодов от матерей с ожирением сам по себе или в комбинации с увеличением уровня кортизола усиливает созревание фетальных  $\beta$ -клеток, предрасполагая к ожирению и метаболическим нарушениям. Нарушение соотношения между  $\beta$ - и  $\alpha$ -клетками в поджелудочной железе также неблагоприятно сказывается в будущем на функционировании инсулярно-глюкагонового аппарата [15].

Таким образом, ожирение матери во время беременности программирует многие аспекты энергетического баланса новорожденных, которые составляют группу риска по развитию ожирения и метаболического синдрома в дальнейшем. В то же время понимание механизма влияния материнского ожирения на эпигенетический статус плода дает возможность предупреждения хронических заболеваний у взрослых еще во внутриутробном периоде. Безусловно требуется дальнейшее изучение в области фетального программирования при метаболических заболеваниях матери.

### Список литературы

1. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 10-17.
2. Нетребенко О.К. Профилактическая медицина: питание младенца и программирование / О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев, М.И. Дубровская // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 124-132.
3. Чабанова Н.Б. Материнское ожирение как фактор риска гестационных осложнений /

Н.Б. Чабанова, Т.Н. Василькова, Г.А. Василькова // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 30-1. – С. 84-85.

4. Якубова Е.Г. Восстановление фертильности у женщин с избыточным весом и ожирением путем снижения массы тела / Е.Г. Якубова, И.И. Кукарская, Н.Б. Чабанова, Т.П. Шевлюкова, В.В. Хасанова // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 9(2). – С. 229-232.

5. Aquiar P. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells / P. Aquiar, S. Leo, B. Zavan et al. // Proc Natl AcadSci USA. – 2008. – Vol. 105, № 4. – P. 1226-1231.

6. Backhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota / F. Backhed // Ann Nutr. Metab. – 2011. – Vol. 58, № 2. – P. 44-52.

7. Belda-Ferre P. The oral metagenome in health and disease / P. Belda-Ferre, L.D. Alcaraz, R. Cabrera-Rubio et al. // ISME J. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 46-56.

8. Catalano P.M. Fetus of obese mothers develop insulin resistance in utero / P.M. Catalano, L.P. Presley, J. Minium et al. // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1076-1080.

9. Cetin I. Role of micronutrients in the periconceptional period // I. Cetin, C. Berti, S. Calabrese // Hum Reprod Update. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 80-95.

10. Dahlgren J. Prenatal cytokine exposure results in obesity and gender-specific programming / J. Dahlgren, C. Nilsson, E. Jennische et al. // Am J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 281, № 2. – P. 326-334.

11. Davies G.A. Obesity in pregnancy / G.A. Davies, C. Maxwell, L. McLeid et al. // J. Obstet. Gynecol. Can. – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 165-173.

12. DelCurto H. Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring / H. DelCurto, G. Wu, M.C. Satterfield // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 385-391.

13. Devlin M.J. Influence of pre- and peri-natal nutrition on skeletal acquisition and maintenance / M.J. Devlin, M.L. Bouxsein // Bone. – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 444-451.

14. Duque-Guimarães D.E. Nutritional programming of insulin resistance: causes and consequences / D.E. Duque-Guimarães, S.E. Ozanne // Trends Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 24, № 10. – P. 525-535.

15. Ford S.P. Maternal obesity accelerates fetal pancreatic  $\beta$ -cell but not  $\alpha$ -cell development in sheep: prenatal consequences / S.P. Ford, L. Zhang, M. Zhu et al. // AJP Regul. Integr. Comrat. Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 3. – P. 835-843.

16. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease / O.Goulet // Nutr. Rev. – 2015. – Vol. 73, № 1. – P. 32-40.

17. Gregor M.F. Thematic review series: adipocyte biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease / M.F. Gregor, G.S. Hotamisligil // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48. – P. 1905–1914.
18. Hales C.N. The thrifty phenotype hypothesis / C.N. Hales, D.J. Barker // *Br. Med. Bull.* – 2001. – Vol. 60. – P. 5–20.
19. Hedderson M.M. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus / M.M. Hedderson, M.A. Williams, V.L. Holt, N.S. Weiss, A Ferrara // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2008. – Vol. 198, № 4. – P. 409 e1–e7.
20. Janesick A. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity / A. Janesick, B. Blumberg // *Birth Defects Res C Embryo Today.* – 2011. – Vol. 93, № 1. – P. 34–50.
21. Kieffer T.J. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic  $\beta$ -cell / T.J. Kieffer, J.F. Habener // *AJP Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 278, № 1. – P. 1-14.
22. Kossintseva I. Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11  $\beta$ - hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca<sup>2+</sup> and c AMP pathways / I. Kossintseva, S. Wong, E. Johnstone et al. // *AJP Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 290, № 2. – P. 282-288.
23. Kozyrskyj A.L. Fetal programming of overweight through the microbiome: boys are disproportionately affected / A.L. Kozyrskyj, R. Kalu, P.T. Koleva, S.L. Bridgman // *J Dev. Orig. Health Dis.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 25-34.
24. Martin-Gronert M.S. Mechanisms linking suboptimal early nutrition and increased risk of type 2 diabetes and obesity / M.S. Martin-Gronert, S.E. Ozanne // *J. Nutr.* – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 662–666.
25. Mingrone G. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring / G. Mingrone, M. Manco, M.E.U. Mora et al. // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, № 9. – P. 1872–1876.
26. Mischke M. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome / M. Mischke, T. Plösch // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 902. – P. 33–44.
27. Ong T.P. Targeting the epigenome with bioactive food components for cancer prevention / T.P. Ong, F.S. Moreno, S.A. Ross // *J. Nutrigenet Nutrigenomics.* – 2011. – Vol. 4, № 5. – P. 275–292.
28. Paul H.A. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats / H.A. Paul, M.R. Bomhof, H.J. Vogel, R.A. Reimer // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 20683.
29. Romao J.M. MicroRNA regulation in mammalian adipogenesis / J.M. Romao, W. Jin, M.V. Dodson et al. // *Exp. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 236, № 9. – P. 997–1004.
30. Rossi M. Folate production by probiotic bacteria / M. Rossi, A. Amaretti, S. Raimondi //



Nutrients. – 2011. – Vol. 3. – P. 118–134.

31. Santacruz A. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women / A. Santacruz, M. Collado, L. Garcia-Valdes et al. // *Br. J. Nutrition.* – 2010. – Vol. 104. – P. 83–92.

32. Seki Y. Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models / Y. Seki, L. Williams, P.M. Vuguin, M.J. Charron // *Endocrinology.* – 2012. – Vol. 153, № 3. – P. 1031–1038.

33. Shankar K. Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring / K. Shankar, P. Kang, A. Harrell et al. // *Endocrinol.* – 2010. – Vol. 151, № 6. – P. 2577-2589.

34. Suganami T. Attenuation of obesity-induced adipose tissue inflammation in C3H/HeJ mice carrying a Toll-like receptor 4 mutation / T. Suganami, T. Mieda, M. Itoh et al. // *Biochem. Biophys Res Commun.* – 2007. – Vol. 354. – P. 45–49.

35. Turnbaugh P.J. The human microbiome project / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M. Hamady et al. // *Nature.* – 2007. – Vol. 449, № 7164. – P. 804–810.

36. Vickers M.H. Developmental programming of the metabolic syndrome – critical windows for intervention / M.H. Vickers // *World J Diabetes.* – 2011. – Vol. 2, № 9. – P.137–148.

37. Węgielska I. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic diseases / I. Węgielska, J. Suliburska // *Acta Sci Pol. Technol. Aliment.* – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 201-211.

38. Yan X. Up-regulation of toll-like receptor 4/ Nuclear factor—kB signaling is associated with enhanced adipogenesis and insulin resistance in fetal skeletal muscle of obese sheep at late gestation / X. Yan, M.J. Zhu, W. Xu et al. // *Endocrinol.* – 2010. – Vol. 151, № 1. – P. 380–387.

39. Yu Z. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight obesity: a systematic review and meta-analysis / Z. Yu, S. Han, J. Zhu, X. Sun, C. Ji, X. Guo // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e61627.

40. Zhu M.J. Maternal obesity markedly increases placental fatty acid transporter expression and fetal blood triglycerides at midgestation in the ewe / M.J. Zhu, Y. Ma, N.M. Long et al. // *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comparat. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 5. – P. 1224-1231.

41. Ztrozzi G.P. Quantification of folic acid in human feces after administration of Bifidobacterium probiotic strains / G.P. Ztrozzi, L. Mogna // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 42, № 3. – P. 179–84.