

УДК 611.018.26: 612.67+618.11-089.87
doi: 10.22494/cot.v8i1.108

Порівняльний аналіз морфометричних показників жирової тканини у оваріоектомованих мишей різного віку



Іваніщев В. М.¹, Устименко А. М.^{1,2}, Кирик В. М.^{1,2}, Бутенко Г. М.^{1,2}

¹Державна установа «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Державна установа «Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

e-mail: meddoc@i.ua

РЕЗЮМЕ

Відомо, що дефіцит естрогенів призводить до порушення функції багатьох органів і систем, зокрема і жирової тканини. Тому визначення морфологічних змін структурних компонентів жирової клітковини в умовах дефіциту естрогенів розширить наші уявлення як про її дисфункцію, так і можливі шляхи її корекції.

МЕТА РОБОТИ – провести порівняльний аналіз морфометричних показників підшкірно-жирової тканини у оваріоектомованих мишей різного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Досліджували зразки підшкірно-жирової клітковини молодих (2 міс.) та старих (14 міс.) мишей через два місяці після оваріоектомії у порівнянні зі зразками від тварин відповідного віку з псевдооперацією. На гістологічних препаратах жирової тканини визначали кількість адипоцитів та капілярів на одиницю площі, середню площу адипоцита.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Показано, що одночасно з достовірним зменшенням кількості адипоцитів на одиницю площі зрізу мікропрепарату у молодих оваріоектомованих мишей спостерігали вірогідне збільшення середньої площі адипоцитів порівняно з контрольною групою тварин відповідного віку. У старих оваріоектомованих тварин на тлі незначного зменшення кількості адипоцитів також відмічали вірогідне збільшення їх середньої площі порівняно з контрольною групою відповідного віку.

ВИСНОВКИ. В умовах штучно викликаного дефіциту естрогенів при оваріоектомії у самок мишей суттєво змінюються морфологічні властивості жирової тканини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: підшкірна жирова тканина; адипоцит; оваріоектомія; морфометрія

Жирова тканина – різновид сполучної тканини, яка виконує низку функцій, в тому числі депонування та утворення репродуктивних гормонів [5]. З початку пубертатного періоду до розвитку менопаузи яєчники є головним органом, який продукує жіночі статеві гормони – естрогени, гестагени, андрогени [4]. Жирова тканина, плацента та інші периферичні тканини також продукують естрогени в незначній кількості. Естрогени є основними гормонами жіночого організму [6]. Через зв'язок із специфічними рецепторами естрогени мають вплив на репродуктивну систему, регулюють стан молочних залоз, шкіри, ріст волосся, обмін речовин [7]. Фізіологічне виключення яєчників (менопауза) або хірургічне видалення (оваріоектомія) призводить

до розвитку естроген-дефіцитних станів різного ступеню важкості: від легких проявів до важких функціональних порушень у жіночому організмі [4, 6].

За даними Росса та співавт., виявлений взаємозв'язок між проведеною до менопаузи двосторонньою оваріоектомією та розвитком мультиморбідних станів, а саме наявністю 18 найбільш поширених хронічних захворювань у різних поєднаннях. Оваріоектомія та виникнення на її тлі мультиморбідних станів можуть бути факторами прискореного старіння організму [24]. Так, за даними Levine та співавт., передчасна втрата оваріальної функції веде до підвищення метилювання ДНК, що є загальновідомим біологічним маркером прискореного старіння [20].

Розвиток естроген-дефіцитних станів дуже часто супроводжується збільшенням маси тіла, що відбувається переважно за рахунок жирової тканини. Адипоцити збільшують свої розміри та стають гіпертрофованими [8, 16]. Збільшення маси тіла у жінок починається з перименопаузального періоду і становить в середньому 5,5 кг за 8 років. [2]. З метою компенсації виниклого дефіциту естрогенів організм посилює утворення естрогенів іншими тканинами. Так, у жінок у постменопаузі жирова тканина є джерелом практично всіх циркулюючих естрогенів [3]. Схожі зміни відзначаються і у тварин. Згідно даних Stubbins та співавт. самки оваріоектомованих (OVx) мишей мали більш високу схильність до ожиріння та адипоцити більшого розміру в порівнянні з інтактними самками мишей [23]. Gomes-Gatto та співавт. показали, що оваріоектомія у щурів також призводила до збільшення маси тіла і гіпертрофії адипоцитів [14].

Жирова тканина є джерелом мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК), які показали ефективність у лікуванні різних захворювань [9]. Ожиріння викликає кількісні та якісні зміни різних типів клітин, що знаходяться в жировій тканині, зокрема і стовбурових клітин. Ці зміни функціональних можливостей та властивостей ММСК жирової тканини погіршують як ремоделювання жирової тканини, так і її функції, що спричиняє системне запалення низького ступеня, прогресуючу резистентність до інсуліну та інші метаболічні порушення [25]. Згідно даних Oliva-Olivera та співавт., у хворих з метаболічними порушеннями відбувалося зниження рівнів експресії адипогенних генів, зниження швидкості проліферації, клоногенного потенціалу стовбурових клітин жирової тканини, а їх схильність до апоптозу відрізнялася у пацієнтів без метаболічного синдрому та у хворих з метаболічним синдромом [22]. ММСК жирової тканини у хворих з ожирінням продукують більший рівень прозапальних цитокінів в порівнянні зі здоровими людьми [13]. Дослідження Song та співавт. *in vitro* демонструє, що ММСК жирової тканини в комбінації з естрогеном впливають на регуляторні Т-клітини у пацієток з передчасним виснаженням яєчників [26]. Вивчення фізіологічних та біологічних властивостей ММСК, виділених із жирової тканини практично здорових людей та при захворюваннях, можуть допомогти у розробці більш ефективних засобів використання цих клітин у регенеративній медицині, а також забезпечити нові терапевтичні алгоритми лікування різних хвороб, у тому числі ожиріння та діабету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальна робота виконана на самках мишей лінії CBA/Ca: молодих віком 2 міс. (маса тіла $22,5 \pm 1,1$ г) та старих віком 14 міс. (маса тіла $24,6 \pm 0,6$ г) з віварію ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». Миші перебували у стандартних умовах при фіксованому світловому режимі 12:12 годин та отримували стандартний раціон і воду *ad libitum*. Тварин розподілили на 4 групи: молоді (оваріоектомовані та контроль), старі (оваріоектомовані та контроль). В кожній групі досліджували по 4 миші.

Тварин наркотизували за допомогою внутрішньоочеревинного введення 2,5 % розчину 2,2,2-триброметанолу (*Sigma*, США) у дозі 400 мг/кг та виконували білатеральну оваріоектомію з дотриманням всіх правил асептики і антисептики. Як контроль слугували тварини відповідного віку, яким виконували хибну операцію – розріз черевної порожнини та виведення яєчників в рану без їх видалення. Рани ушивали пошарово, тварини перебували під джерелом тепла до виходу з наркозу. Через 60 днів після оваріоектомії тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації після попереднього знеболювання 2,5 % розчином 2,2,2-триброметанолу (400 мг/кг). Після евтаназії у мишей в стерильних умовах виділяли підшкірний жир для морфологічного дослідження.

Об'єктом морфологічного дослідження слугували фрагменти жирової тканини, відсепаровані з підшкірного шару черевної стінки. Зразки тканини фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну

протягом 24 годин. Ущільнювали тканини, фіксовані у формаліні, шляхом проведення через етиловий спирт, поступово збільшуючи концентрацію від 70 % до 96 %, після чого заливали у парафінові блоки (*Leica Biosystems Richmond, Inc.*, США).

З приготованих блоків на ротаційному мікротомі HN 325 (*Thermo Scientific*, США), готували гістологічні зрізи товщиною 5-6 мкм. Гістологічну обробку експериментального матеріалу виконували за стандартною процедурою [1]. Для вивчення характеристик жирової тканини використовували фарбування гематоксилін-еозин. Препарати аналізували на мікроскопі BX-41 (*Olympus*, Японія), фотографували цифровою камерою SP-500 UZ (*Olympus*, Японія) з подальшою обробкою зображень за допомогою програми DP-soft ver. 3.1 (*Olympus*, Японія).

Морфометричний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Image J (*Wayne Rasband*, NIH, США). Визначали кількість адипоцитів та кількість капілярів на 1 мм^2 площі зрізу, а також середню площу адипоцитів (мкм^2).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програмного забезпечення Statistica v. 7.0 (*Statsoft Inc.*, США). Розраховували середні арифметичні величини показників та їх стандартні похибки в різних групах, інтерквартильний розмах (показника 25-го та 75 перцентилі). Результати представлені у вигляді середнього значення та стандартної похибки ($M \pm m$). Критерій Шапіро-Уїлка застосовували для перевірки нормальності розподілу даних. Порівняння рангових показників між групами проводилося з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні. Достовірними вважали розбіжності при досягненні рівня значущості $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні мікропрепаратів підшкірної жирової клітковини у досліджуваних та контрольних групах визначалася жирова тканина, що складається з паренхіматозного та стромального компонентів. Паренхіматозний компонент жирової тканини представлений адипоцитами. Форма адипоцитів була різною: округлою, овальною, неправильною. При фарбуванні мікропрепаратів гематоксилін-еозином цитоплазма жирових клітин виглядала оптично порожньою зі сплюсненими і зміщеними до периферії ядрами.

Слід зауважити, що у тварин в білій жировій тканині спостерігали як поодинокі бурі адипоцити, так і їх скупчення (рис. 1). Такі

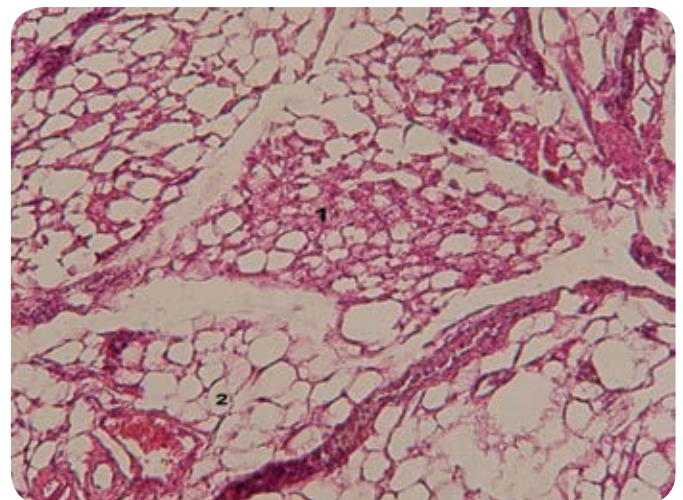


Рис. 1. Мікрофотографія гістологічного препарату підшкірної жирової тканини старої миші віком 16 міс. (контрольна група). Позначено бурі (1) та білі (2) адипоцити. Світлова мікроскопія, фарбування гематоксиліном та еозином; об. $\times 20$, ок. $\times 10$.

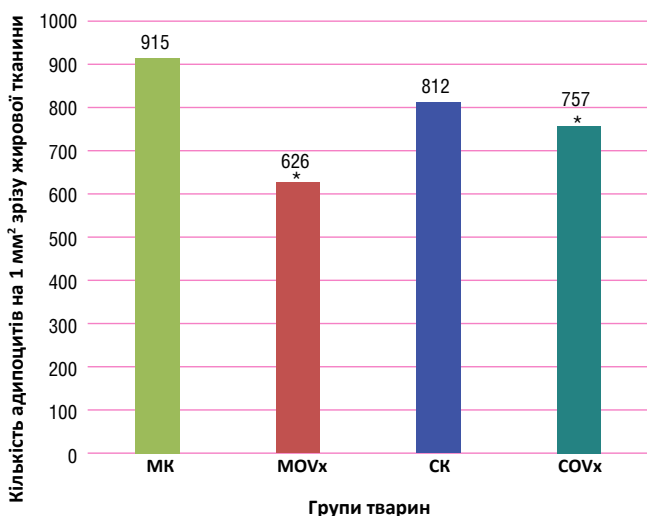


Рис. 2. Середня кількість адипоцитів на 1 мм² площі жирової тканини на гістологічних препаратах у тварин експериментальних груп
 Примітки: МК – молоді тварини, контрольна група, MOVx – молоді оваріоектомовані, СК – старі, контрольна група, COVx – старі оваріоектомовані.
 * – $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою відповідного віку.

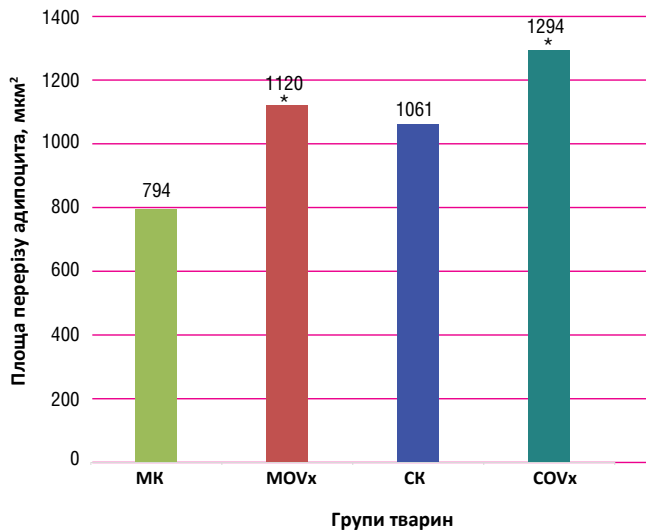


Рис. 5. Середня площа перерізу адипоцита на препаратах підшкірної жирової тканини мишей експериментальних груп, мкм².
 Примітки: МК – молоді тварини, контрольна група, MOVx – молоді оваріоектомовані, СК – старі, контрольна група, COVx – старі оваріоектомовані.
 * – $p < 0,001$ в порівнянні з контрольною групою відповідного віку

клітини мали менший розмір та багатокутну форму відносно білих адипоцитів, а також круглі ядра, розташовані в центрі. За даними літератури, бурі адипоцити містять багато дрібних ліпідних крапель, що розташовані по всій цитоплазмі, а також багаті на мітохондрії, тому протоплазма їх густо фарбується основними барвниками і виглядає оптично заповненою у порівнянні з білими адипоцитами [5].

Кількість адипоцитів змінювалась залежно від експериментальної групи (рис. 2). Так, у молодих оваріоектомованих мишей кількість адипоцитів на одиницю площі зрізу мікропрепарату ($626,0 \pm 74,1$ клітин/мм²) достовірно зменшувалась ($p < 0,05$) відповідно до групи порівняння без оваріоектомії ($915,0 \pm 72,3$ клітин/мм²) (рис. 3). Вірогідних змін у кількості адипоцитів у старих оваріоектомованих і контрольних мишей не виявлено, але відмічено незначну тенденцію до зменшення кількості адипоцитів у старих оваріоектомованих мишей ($757,0 \pm 165,3$ клітин/мм²) в порівнянні з контрольною групою ($812,0 \pm 109,1$ клітин/мм²) (рис. 4).

Площа адипоцитів також відрізнялась у групах (рис. 5). У молодих оваріоектомованих мишей відзначали вірогідне збільшен-

ня середньої площі адипоцитів, яка становила $1112,0 \pm 51,0$ мкм² проти показника середньої площі адипоцитів контрольної групи $794,0 \pm 37,2$ мкм² ($p < 0,001$). Аналогічно, достовірно збільшувалась ($p < 0,001$) середня площа адипоцитів в групі старих оваріоектомованих мишей ($1294,0 \pm 58,7$ мкм²) у порівнянні з показником контрольної групи відповідного віку ($1061,0 \pm 56,1$ мкм²).

Відомо, що естрогени захищають жіночий організм від ожиріння [15]. Ожиріння характеризується збільшенням об'єму та маси жирової тканини за рахунок гіперплазії (збільшення кількості адипоцитів) та гіпертрофії (збільшення розміру адипоцитів) [19]. Моделювання дефіциту естрогенів шляхом хірургічного видалення яєчників (оваріоектомія) збільшує схильність самок мишей до ожиріння [21].

Дані наших досліджень свідчать про те, що оваріоектомія призвела до збільшення розмірів (гіпертрофії) адипоцитів підшкірної жирової клітковини у молодих та старих оваріоектомованих тварин відносно контрольних груп, внаслідок чого зменшується показник кількості адипоцитів на одиницю площі жирової тканини. Це співпа-

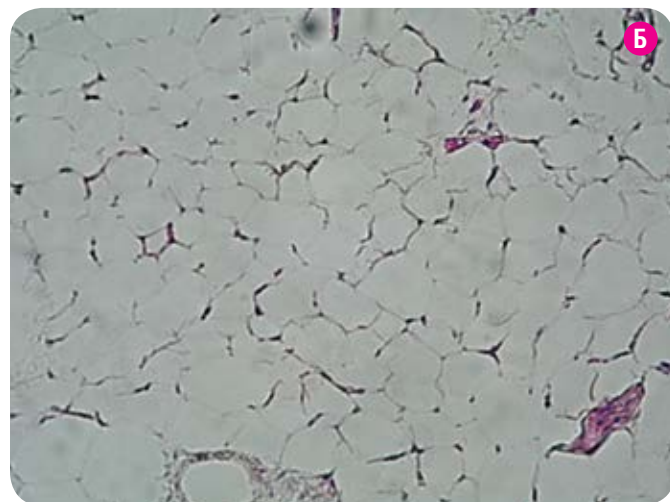
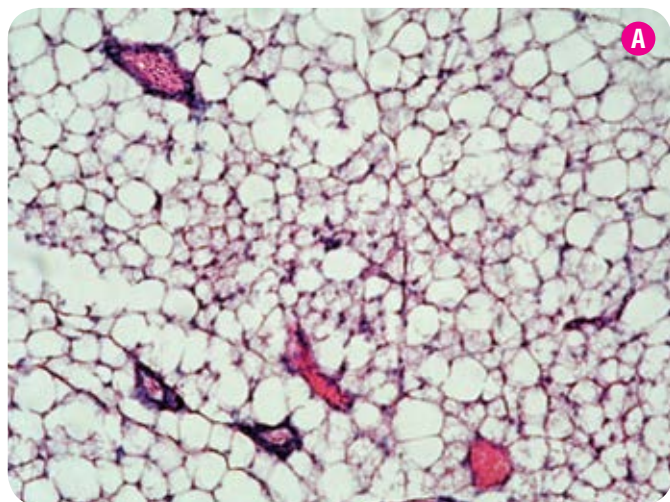


Рис. 3. Мікрофотографії гістологічних препаратів підшкірної жирової тканини молодих мишей віком 4 міс.: А – контрольна група, Б – оваріоектомовані. Світлова мікроскопія, фарбування гематоксиліном та еозином; об. x20, ок. x10.

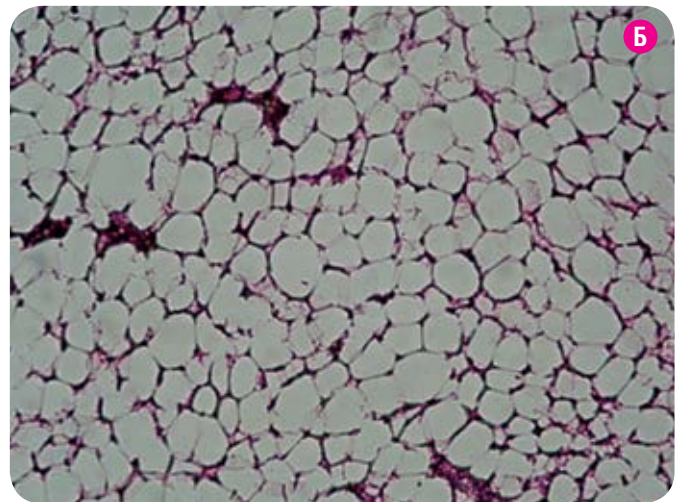
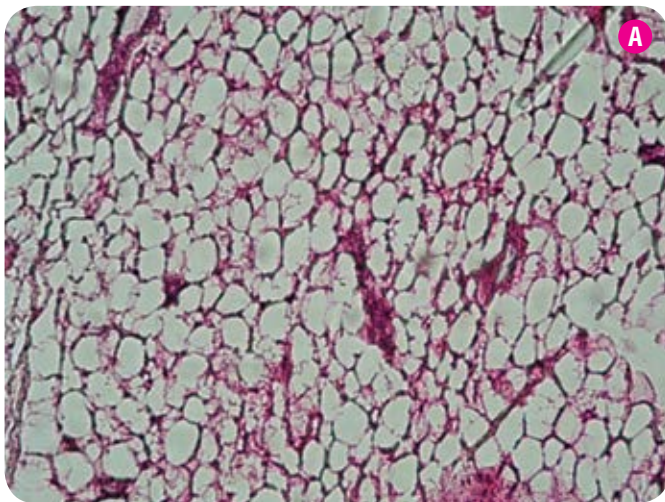


Рис. 4. Мікрофотографії гістологічних препаратів підшкірної жирової тканини старих мишей віком 16 міс.: А – контрольна група, Б – оваріоектомовані. Світлова мікроскопія, фарбування гематоксиліном та еозиним; об. x20, ок. x10.

дає з даними інших дослідників [23]. Збільшення адипоцитів у розмірах, ймовірно, викликає збільшення маси тіла тварин. Так, під час експерименту маса молодих оваріоектомованих тварин ($25,0 \pm 1,6$ г) вірогідно збільшилась ($p < 0,001$) відносно ваги контрольної групи ($22,5 \pm 1,2$ г). Це також співпадає з даними інших дослідників. У своїй роботі Hong та співавт. довели, що у самок мишей збільшилась маса тіла після видалення яєчників [15]. Крім того, Gomes-Gatto та ін. у своїй роботі показали, що оваріоектомія у щурів також є причиною приросту маси тіла та гіпертрофії адипоцитів [14]. Також відомо, що оваріоектомія у експериментальних тварин (миші, щури) викликає зниження рівня циркулюючого естрадіолу в крові, схильність до розвитку інсулінорезистентності та різноманітних метаболічних порушень, що можуть впливати на масу тіла [12].

Відомо, що жирова тканина дуже васкуляризована і кожен адипоцит оточений одним або декількома капілярами, що забезпечує тісний зв'язок між клітинами і судинами [11]. Гістологічний аналіз мікропрепаратів показав, що стромальний компонент підшкірної жирової клітковини самок мишей представлений судинами різного діаметру, розташованими в прошарках пухкої сполучної тканини. Частина з них були повнокровними та містили клітини крові (рис. 6).

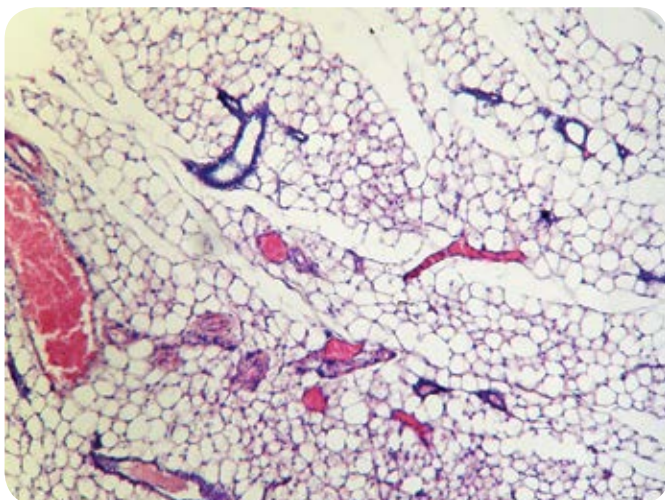


Рис. 6. Мікрофотографія гістологічного препарату підшкірної жирової тканини молодій миші віком 4 міс. Контрольна група. Світлова мікроскопія, фарбування гематоксиліном та еозиним; об. x20, ок. x10.

Морфометричний аналіз судин показав відсутність достовірних змін в їх кількості, але спостерігалася тенденція до збільшення кількості капілярів на одиницю площі зрізу у групі молодих оваріоектомованих тварин ($14,74 \pm 5,7$ од/мм²) в порівнянні з контрольною групою молодих мишей ($12,38 \pm 1,9$ од/мм²) та збільшення кількості судин у старих оваріоектомованих тварин ($13,01 \pm 3,0$ од/мм²) в порівнянні зі старою контрольною групою ($12,02 \pm 2,8$ од/мм²) (рис. 7).

Естроген відіграє значну роль у процесах ангиогенезу в різних тканинах, в тому числі жировій [27]. Зокрема, Fatima та співавт. довели, що естроген через зв'язування з естрогеновими рецепторами (ESR1) регулює експресію судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor – VEGF) у жировій тканині самок мишей. Гіпертрофовані адипоцити вісцеральної та підшкірної жирової клітковини зменшують експресію VEGF, знижуючи, відповідно, васкуляризацію тканин [18]. За даними Gomes-Gatto та ін., оваріоектомія також призводила до зменшення щільності кровоносних судин у жировій клітковині оваріоектомованих щурів [14]. В нашій роботі ми не отримали кількісних змін капілярів на одиницю площі зрізу у оваріоектомованих тварин обох вікових груп, тому це питання потребує подальшого вивчення.

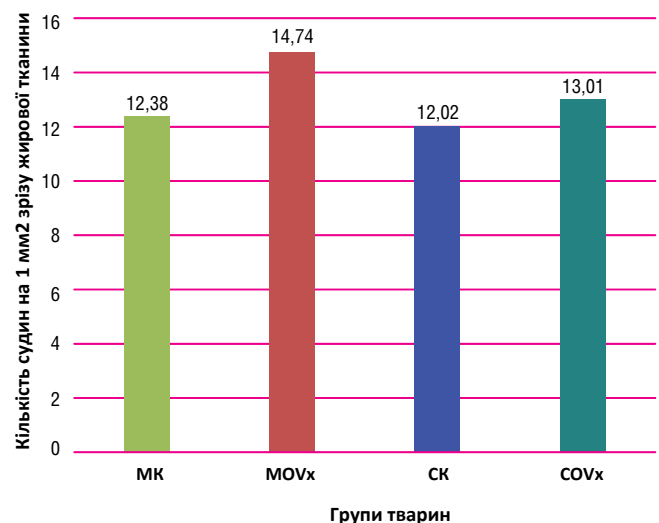


Рис. 7. Кількість судин на 1 мм² зрізу гістологічних препаратів жирової тканини мишей експериментальних груп.

Примітки: МК – молоді тварини, контрольна група, MOVx – молоді оваріоектомовані, СК – старі, контроль, COVx – старі оваріоектомовані.

Загалом, модель овариоектомії використовується для вивчення впливу дефіциту гормонів, а саме естрогенів, на жіночий організм [14]. Естроген-дефіцитні стани, обумовлені овариоектомією, призводять до важких захворювань (серцево-судинних, онкологічних, остеопорозу), метаболічного синдрому, прискорення біологічного старіння [20, 24]. Гормональні зміни у жінок також змінюють зовнішній стан шкіри, її структуру та функціональний стан, що проявляється у вигляді сухості, появи зморшок, порушенні загоювання ран, атрофії [10]. Старіння шкіри на тлі низьких рівнів естрогену в крові також додають негативного впливу на психоемоційний стан жінок та поведінку у сучасному суспільстві.

Призначення замісної гормональної терапії естрогенами пов'язують з деякими корисними ефектами, такими як зменшення

маси тіла та запалення на рівні жирової тканини. Проте, застосування естрогенів має і певні обмеження, головним чином, через наявність протипоказань у деяких пацієнтів. Крім того, тривале застосування такої терапії може спричинити виникнення гормон-залежних злоякісних новоутворень [28]. Тому вивчення проявів естроген-дефіцитних станів, а також дії низьких доз естрогену під час менопаузального та постменопаузального періодів у жінок з метою розробки стратегії як системного лікування, так і топічних засобів, має надзвичайне значення для клінічної та естетичної медицини [17]. При цьому нові експериментальні дані щодо морфологічних змін в жировій клітковині на фоні дефіциту естрогенів можуть розширити наші уявлення про дисфункцію жирової тканини та можливі шляхи її корекції при даній патології.

ВИСНОВКИ

Овариоектомія супроводжується значними морфологічними змінами у підшкірній жировій клітковині самок мишей лінії CBA/Ca.

Встановлено вірогідне збільшення середньої площі адипоцитів як в групі молодих, так і у старих овариоектомованих мишей у порівнянні з контрольними тваринами відповідного віку.

Встановлено вірогідне зменшення кількості адипоцитів на одиницю площі як у молодих, так і у старих овариоектомованих мишей у порівнянні з контрольними групами відповідного віку.

СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982. 304 с.
2. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Состояние углеводного обмена у женщин в период менопаузы. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. 2009. № 4. С. 15-20.
3. Дедов И. И. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2006. № 1. С. 6-13.
4. Кишкун А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 94-98.
5. Мяделец О. Д. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью. Вестник ВМГУ. 2014. 13, № 5. С. 32-44.
6. Овсянникова Т. В., Куликов И. А. Принципы назначения монотерапии эстрогенами. Медицинский совет. 2015. № 9. С. 66-70.
7. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс, 2015. С. 455-93.
8. Сулаева О. Н., Белемец Н. И. Половые особенности регуляции жировой ткани. Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2017. 4, № 60. С. 11-20.
9. Startseva O. I., Melnikov D. V., Zakharenko A. S., Kirillova K. A., Ivanov S. I., Pischikova E. D., et al. Mesenchymal stem cells of adipose tissue: a modern view, the relevance and prospects of application in plastic surgery. Issled. prakt. med. Research'n Practical Medicine Journal. 2016. 3, № 3. P. 68-75. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-7.
10. Rzepecki A. K., Murase J. E., MD, Juran R., Fabi S., McLellan B. N. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy Int J Womens Dermatol. 2019. 5, № 2. P. 85-90. DOI: 10.1016/j.ijwd.2019.01.001.
11. Cao Y. Angiogenesis and vascular function sinmodulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity. Cell Metab. 2013. 18, № 4. P. 478-89.
12. Campbell S. E., Febbraio, M. A. Effect of the ovarian hormones on GLUT4 expression and contraction-stimulated glucose uptake. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002. 282. P. E1139-1146.
13. Serena C., Keiran N., Ceperuelo-Mallafre V., Ejarque M., Fradera R., Roche K., et al. Obesity and Type 2 Diabetes alters the immune properties of human Adipose Derived Stem Cell. Stem Cell. 2016. 34, № 10. P. 2559-2573. DOI: 10.1002/stem.2429.
14. Gomes-Gatto C. V., Duarte F. O., Stotzer U. S., Rodrigues M. F., Perez S. E., Selistre de Araujo H. S. Estrogen deficiency in ovariectomized rats: can resistance training re-establish angiogenesis in visceral adipose tissue?. Clinics. 2016. 71, № 9. P. 528-536.
15. Hong J., Stubbins R. E., Smith R. R., Harvey A. E., Núñez N. P. Differential susceptibility to obesity between male, female and ovariectomized female mice. 2009. 8, № 11. DOI: 10.1186/1475-2891-8-11.
16. Jo J., Gavrilova O., Pack S., et. al. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. PLoS Comput Biol. 2009. 5. P. 1000324.
17. Leeners B., Geary N., Tobler P. N., Asarian L. Ovarian hormones and obesity. Hum Reprod Update. 2017. 23, №.3. P. 300-321.
18. Fatima L. A., Campello R. S., Santosetal R. Estrogenreceptor 1 (ESR1) regulates VEGFA in adipose tissue. article. Sci Rep. 2017. 7, № 1. DOI: 10.1038/s41598-017-16686-7.
19. Lee H., Choi J., ShikShin S., Yoon M. Effects of Korean red ginseng (Panaxginseng) on obesity and adipose inflammation in ovariectomized mice. J Ethnopharmacol. 2016. 178. P. 229-237.
20. Levine M. E., Lu A. T., Chen B. H., Hernandez D. G., Singleton A. B., Ferrucci L., et al. Menopause accelerates biological aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016. 113, № 33. P. 9327-9332.
21. Nunez N. P., Perkins S. N., Smith N. C., Berrigan D., Berendes D. M., Varticovski L., et al. Obesity accelerates mouse mammary tumor growth in the absence of ovarian hormones. Nutr Cancer. 2008. 60, № 4. P. 534-41.
22. Oliva-Olivera W., Coin-Araguez L., Lhamyani S., Clemente-Postigo M., Torres J. A., Bernal-Lopez M. R., et al. Adipogenic impairment of adiposetissue-derived mesenchymal stem cells in subjects with metabolic syndrome:possible protective role of FGF2. J Clin Endocrinol Metab. 2017. 102. P. 478-487.

23. *Stubbins R. E., Najjar K., Holcomb V. B., Hong J., Núñez N. P.* Estrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulinresistance *Diabetes Obes Metab.* 2012. **14**, № 1. P. 58–66.
24. *Rocca W. A., Gazzuola-Rocca L., Smith C. Y, et al.* Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2016. **91**, № 11. P. 1577-1589.
25. *Shin S., El-Sabbagh A. S., Lukas B. E., Tanneberger S. J., Jiang, Y.* Adipose stem cells in obesity: challenges and opportunities. *Bioscience reports.* 2020. **40**, № 6. URL: <https://doi.org/10.1042/BSR20194076>.
26. *Song K., Cai H., Zhang D., et al.* Effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells combined with estrogen on regulatory T cells in patients with premature ovarian insufficiency. *Int Immunopharmacol.* 2018. **55**. P. 257-262.
27. *Yige Zhang, Fei Hua, Kai Ding, Haifeng Chen, Chenyang Xu, Wenge Ding.* Angiogenesis Changes in Ovariectomized Rats with Osteoporosis Treated with Estrogen Replacement Therapy. *Bio Res Int.* 2019. DOI: 10.1155/2019/1283717.
28. *Zhang S. M., Manson J. E., Rexrode K. M., Cook N. R., Buring J. E., Lee I. M.* Use of oral conjugated estrogen alone and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2007. **165**, № 5. P. 524-9.



СТАТТЯ НА САЙТЕ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автори заявили про відсутність потенційного конфлікту інтересів щодо дослідження, авторства та/або публікації даної статті.