

## ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МСК К ТЕСТОСТЕРОНУ, 17 $\beta$ -ЭСТРАДИОЛУ И ПТГ АССОЦИИРОВАНО С НАРУШЕНИЕМ АДИПОГЕНЕЗА

А. А. Зиновьева, Е. Бахчинян, С. С. Каменков, Л. Н. Щербаклова, А. Е. Бугеренко, Д. С. Огай, Н. С. Волошин, Е. С. Чечехина <sup>✉</sup>, К. Ю. Кулебякин  
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Менопаузальный переход сопровождается снижением уровня эстрогенов и изменением соотношения эстрогенов и андрогенов, что приводит к дисрегуляции дифференцировки мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) подкожной жировой ткани, снижению их адипогенного потенциала, гипертрофии адипоцитов и прогрессированию метаболических нарушений. Для коррекции менопаузальных расстройств назначается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), однако влияние экзогенных гормонов на МСК остается малоизученным. Целью исследования было изучить адипогенную дифференцировку МСК подкожной жировой ткани и их чувствительность к тестостерону, 17 $\beta$ -эстрадиолу и паратиреоидному гормону (ПТГ) в постменопаузе. В исследование включено шесть пациенток с доброкачественной гинекологической патологией, из них две в репродуктивном периоде, одна в перименопаузе и три в постменопаузе. Адипогенную дифференцировку МСК проводили в течение 14 дней с добавлением тестостерона, 17 $\beta$ -эстрадиола или ПТГ по 10 нМ, после чего оценили долю клеток с жировыми каплями. Базовый уровень адипогенеза в контроле составил 26–30% у пациенток репродуктивного возраста и 12–42% в постменопаузе с выраженной межиндивидуальной вариабельностью. Гормональная стимуляция значительно подавляла адипогенез МСК в постменопаузе: тестостерон снизил эффективность до 46–56% от контроля, эстрадиол — до 51–84%, ПТГ — до 53–66%, тогда как в репродуктивном возрасте эффект был умеренным (65–85%). Полученные данные демонстрируют сдвиг гормональной чувствительности МСК подкожной жировой ткани в постменопаузе и свидетельствуют о том, что МГТ может оказывать дополнительное ингибирующее действие на адипогенез через подавление дифференцировки МСК.

**Ключевые слова:** мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, тестостерон, 17 $\beta$ -эстрадиол, ПТГ, адипогенный потенциал, менопауза, менопаузальная гормональная терапия

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-75-30005 «Регуляция процессов обновления клеток в организме, фундаментальной основы длительного сохранения функциональной активности органов и тканей, здоровья и активного долголетия человека».

**Вклад авторов:** А. А. Зиновьева, Е. Бахчинян — эксперименты по дифференцировке МСК, обработка результатов; С. С. Каменков — выделение и культивирование МСК, статистическая обработка данных, написание рукописи; Л. Н. Щербаклова — организация клинического этапа, получение биологического материала, интерпретация результатов, редактирование рукописи; А. Е. Бугеренко, Д. С. Огай — организация клинического этапа, получение биологического материала; Н. С. Волошин — количественная оценка адипогенной дифференцировки; Е. С. Чечехина — концепция и дизайн исследования, выделение и культивирование МСК, интерпретация результатов, написание рукописи; К. Ю. Кулебякин — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, редактирование рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом МГУ имени М. В. Ломоносова (IRB00010587, протокол № 4 от 4 июня 2018 г., протокол № 9 от 29 октября 2018 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие перед сбором материала.

✉ **Для корреспонденции:** Елизавета Сергеевна Чечехина  
Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 1, г. Москва, 119192, Россия; voynovaes@my.msu.ru

**Статья получена:** 09.03.2026 **Статья принята к печати:** 05.04.2026 **Опубликована онлайн:** 16.04.2026

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2026.013

**Авторские права:** © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## POSTMENOPAUSAL CHANGE IN MSCs SENSITIVITY TO TESTOSTERONE, 17 $\beta$ -ESTRADIOL, AND PTH ARE ASSOCIATED WITH IMPAIRED ADIPOGENESIS

Zinoveva AA, Bakhchinian E, Kamenkov SS, Shcherbakova LN, Bugerenko AE, Ogay DS, Voloshin NS, Chechekhina ES <sup>✉</sup>, Kulebyakin KYu  
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The menopausal transition is accompanied by the decrease in estrogen levels and changes in the estrogen to androgen ratio, resulting in dysregulation of multipotent mesenchymal stem cell (MSCs) differentiation in the subcutaneous adipose tissue, reduction of their adipogenic potential, adipocyte hypertrophy, and metabolic disorder progression. Menopausal hormone therapy (MHT) is used to manage menopausal symptoms. However, the effects of exogenous hormones on MSCs are still poorly understood. The study aimed to assess adipogenic differentiation of the subcutaneous adipose tissue MSCs and their sensitivity to testosterone, 17 $\beta$ -estradiol, and parathyroid hormone (PTH) in postmenopause. A total of six patients with benign gynecological disorders were included in the study, among them two were of reproductive age, one was perimenopausal, and three were postmenopausal. The MSCs adipogenic differentiation was performed throughout 14 days with the addition of testosterone, 17 $\beta$ -estradiol, or PTH, 10 nM each, then the proportion of cells containing lipid droplets was assessed. The adipogenesis level in control samples was 26–30% in patients of childbearing age and 12–42% in postmenopausal ones, with the pronounced interindividual variability. Hormonal stimulation considerably suppressed MSCs adipogenesis in postmenopause: testosterone reduced adipogenesis to 46–56% of control levels, estradiol to 51–84%, PTH to 53–66%, while patients of childbearing age showed a less pronounced effect (65–85%). The obtained data demonstrate a shift in hormonal sensitivity of MSCs from subcutaneous adipose tissue in postmenopause and suggest that MHT may exert an additional inhibiting effect on adipogenesis through suppression of MSCs differentiation.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, testosterone, 17 $\beta$ -estradiol, PTH, adipogenic potential, menopause, menopausal hormone therapy

**Funding:** the study was supported by the RSF grant 25-75-30005 “Regulation of Body’s Cell Renewal Processes, the Fundamentals for Long-term Maintenance of Functional Activity of Organs and Tissues, Human Health and Active Longevity”.

**Author contribution:** Zinoveva AA, Bakhchinian E — experiments on MSC differentiation, processing of the results; Kamenkov SS — MSC isolation and culturing, statistical data processing, manuscript writing; Shcherbakova LN — clinical phase management, biomaterial acquisition, interpretation of the results, manuscript editing; Bugerenko AE, Ogay DS — clinical phase management, biomaterial acquisition; Voloshin NS — adipogenic differentiation quantification; Chechekhina ES — study concept and design, MSC isolation and culturing, interpretation of the results, manuscript writing; Kulebyakin KYu — study concept and design, interpretation of the results, manuscript editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Lomonosov Moscow State University (IRB00010587, protocol No. 4 dated 4 June 2018, protocol No. 9 dated 29 October 2018) was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All the patients provided informed consent before biomaterial collection.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elizaveta S. Chechekhina  
Lomonosovsky Prospect 27/1, Moscow, 119192, Russia; voynovaes@my.msu.ru

**Received:** 09.03.2026 **Accepted:** 05.04.2026 **Published online:** 16.04.2026

**DOI:** 10.24075/brsmu.2026.013

**Copyright:** © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Менопаузальный переход представляет собой уникальный период жизни женщины, когда резкая перестройка нейроэндокринной регуляции приводит к глубокому изменению не только функции классических гормонзависимых органов-мишеней, но и поведения мультипотентных стромальных клеток (МСК) жировой и костной тканей [1, 2]. МСК являются ключевым элементом регенерации мезодермальных тканей и обладают уникальной способностью к дифференцировке в различных направлениях (адипогенном, остеогенном и хондрогенном) [3]. Чтобы оперативно подстраиваться под текущие потребности организма, активность МСК находится под строгим нейроэндокринным контролем [4]. В частности, в женском организме гормональные сигналы от  $17\beta$ -эстрадиола участвуют в регуляции морфологии стромальных тканей и энергетического баланса в течение менструального цикла [5]. После наступления менопаузы снижение уровня  $17\beta$ -эстрадиола и изменение соотношения эстрогены/андрогены приводят к дисрегуляции гормонзависимой дифференцировки МСК, а также к изменению чувствительности к другим гомеостатическим гормонам, например к паратиреоидному гормону (ПТГ) [6, 7]. Одновременно с этим происходит формирование сенесцентного фенотипа МСК, что приводит к снижению функциональной активности МСК и ухудшению регенеративной способности тканей [8–11]. Взаимодействие этих процессов приводит к развитию гендер-специфичных проявлений старения, включая изменение распределения жировой ткани, остеопороз и повышение кардиометаболического риска [12, 13].

Традиционно для коррекции симптомов назначают менопаузальную гормональную терапию (МГТ), направленную главным образом на восполнение дефицита эстрогенов, прежде всего  $17\beta$ -эстрадиола. МГТ оказывает комплексное воздействие на жировую и костную ткани. Известно, что трансдермальное введение  $17\beta$ -эстрадиола повышает адипогенный потенциал МСК жировой ткани бедренного депо без существенного влияния на абдоминальные клетки [14]. В костной ткани МГТ замедляет потерю массы, стимулирует остеогенный путь дифференцировки МСК, подавляет активность остеокластов и снижает костную резорбцию, что способствует снижению риска остеопороза [15]. Несмотря на все преимущества, назначение МГТ имеет ряд противопоказаний и сопряжено с некоторыми рисками (тромбозы, риск онкозаболеваний). Также МГТ не рекомендуется для коррекции возраст-ассоциированных метаболических нарушений и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Наряду с традиционной МГТ, с целью коррекции вульвовагинальной атрофии и повышения либидо в ряде стран назначают препараты, содержащие андрогены [17]. В Российской Федерации препараты тестостерона для лечения климактерических симптомов не зарегистрированы, кроме того, назначение препаратов тестостерона не рекомендовано женщинам с когнитивными, сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями [16, 18]. В связи с существующими ограничениями системной гормональной терапии перспективным направлением становится разработка таргетных методов, основанных на применении самих МСК или их секретов — биологически активных факторов, которые способны локально модулировать процессы дифференцировки МСК без системной гормональной нагрузки [19, 20]. Глубокое понимание механизмов гормонзависимой дифференцировки МСК как у молодых, так и у пожилых женщин в будущем откроет новые направления

персонализированных терапевтических подходов коррекции метаболических нарушений у женщин в постменопаузе.

Мы предположили, что в пери- и постменопаузальный периоды происходит сдвиг гормональной чувствительности МСК, вследствие которого тестостерон,  $17\beta$ -эстрадиол и ПТГ оказывают более выраженное антиадипогенное действие, чем у женщин репродуктивного возраста.

Цель настоящего исследования — изучить особенности адипогенной дифференцировки МСК подкожной жировой ткани у женщин репродуктивного возраста и находящихся в пери- и постменопаузе, а также оценить изменение их чувствительности к тестостерону,  $17\beta$ -эстрадиолу и ПТГ в постменопаузе.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Характеристика пациенток

В исследование были включены шесть пациенток, которым проведено плановое оперативное лечение по поводу доброкачественной гинекологической патологии. Двум пациенткам репродуктивного периода выполнена диагностическая лапароскопия для исключения трубно-перитонеального бесплодия, одной пациентке в возрасте перименопаузального перехода выполнена экстирпация матки по поводу множественной миомы матки, трем пациенткам в позднем постменопаузальном периоде (длительность постменопаузы более 20 лет) выполнялись операции по поводу генитального пролапса.

Критерии включения: проведение плановых лапароскопических операций по поводу доброкачественной гинекологической патологии. Включали пациенток репродуктивного возраста (до 45 лет), в перименопаузальном периоде и поздней постменопаузе. Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований, острых воспалительных заболеваний на момент операции, сахарного диабета. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

### Выделение МСК из подкожной жировой клетчатки

Образцы подкожной жировой клетчатки были получены во время лапароскопических гинекологических операций. Забор образцов проводили из области пупка (место введения первого троакара), объем образца составлял около 1 см<sup>3</sup>. Образцы транспортировали в стерильных контейнерах в буфере Хэнкса («ПанЭко», Россия) с добавлением 5% пенициллина/стрептомицина (Gibco, США) при температуре 4 °С и обрабатывали в течение 2 ч после получения.

Образцы подкожной жировой клетчатки помещали в чашку Петри и промывали трижды охлажденным стерильным фосфатно-солевым буфером («ПанЭко», Россия) для удаления остатков крови и тканевой жидкости. Промытую ткань затем тщательно измельчали стерильным скальпелем в течение 5–10 мин до получения гомогенной суспензии. Измельченный материал переносили в стерильную 50 мл пробирку и смешивали с коллагеназой I типа (Worthington, США) в концентрации 1,5 мг/мл, растворенной в буфере Хэнкса. Объем коллагеназы рассчитывали из соотношения 1 : 2 по массе ткани. Инкубацию проводили при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 50–60 мин с регулярным перемешиванием каждые 10 мин.

Полученную суспензию центрифугировали при 180 g в течение 10 мин при 4 °С. В результате центрифугирования

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

ID	Возраст, лет	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Репродуктивный период (классификация Straw)	Объем оперативного лечения	Соматические заболевания
1	35	25,5	-4	Диагностическая лапароскопия, хромосальпингоскопия	Мигрень
2	25	22,3	-4	Диагностическая лапароскопия, хромосальпингоскопия	Не выявлены
3	45	20,1	-1	Лапароскопическая экстирпация матки по поводу множественной миомы матки	Аутоиммунный тиреодит
4*	71	25,3	2	Лапароскопическая сакровагинопексия	Гипертоническая болезнь 3 ст., риск ССО 3
5	69	24,3	2	Лапароскопическая сакровагинопексия	Не выявлены
6	71	40,6	2	Лапароскопическая сакровагинопексия	Гипертоническая болезнь 3 ст., риск ССО 4. ИБС: стенокардия напряжения

Примечание: \* — анамнез пациентки включал применение топических форм эстрогенов.

образовывалось три слоя: верхний слой с плавающими зрелыми адипоцитами и липидами, промежуточный слой и нижний слой, содержащий стромальную васкулярную фракцию (СВФ) в виде темно-красного осадка. Верхние два слоя осторожно удаляли с помощью пипетки. Нижний слой, содержащий СВФ, ресуспендировали в буфере Хэнкса. Полученную суспензию фильтровали через нейлоновые сетки диаметром 100 мкм для удаления неразрушенных фрагментов ткани, попавших в осадок. Фильтрат переносили в чистые пробирки. Фильтрованную суспензию центрифугировали при 180 г в течение 10 мин, после чего полученный осадок ресуспендировали в 3–5 мл полной культуральной среды, тщательно перемешивали и переносили на чашки Петри.

### Культивирование МСК

Клетки пассировали в среде DMEM с низкой глюкозой («ПанЭко», Россия) с добавлением 10% бычьей фетальной сыворотки (Gibco, США) и 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco, США). При достижении 100% конfluence клетки подвергали пассажу. Из культуральной чашки отбирали среду, трижды промывали ее раствором Версена («ПанЭко», Россия), после чего добавляли небольшое количество 0,25% раствора трипсина («ПанЭко», Россия), равномерно распределяя его по дну чашки, и инкубировали при 37 °С в течение 3–5 мин. После появления округленных открепившихся клеток (контролировали под инвертированным микроскопом) к суспензии добавляли полную культуральную среду до рабочего объема, аккуратно пипетировали для получения гомогенной взвеси и переносили в новую чашку Петри.

### Адипогенная дифференцировка

МСК высаживали на шестилуночные планшеты в плотности 90–100% от монослоя и инкубировали 14 дней в полной среде культивирования с добавлением редуцированного адипогенного коктейля (10 мкг/мл инсулин (Merck Millipore, Германия), 1 мкМ дексаметазон (Abscam, Великобритания), 0,5 мМ IBMX (Abscam, Великобритания)). В отдельные лунки добавляли один из гормонов — 10 нМ 17β-эстрадиол (Tocris Bioscience, Великобритания), 10 нМ тестостерон (Cloud-Clone Corp., США) или 10 нМ ПТГ (Tocris Bioscience, Великобритания), остальные условия оставались одинаковыми.

Для визуализации липидных капель дифференцировавшихся адипоцитов на 14-й день

дифференцировки клетки окрашивали с помощью Nile Red (Merck, Германия) — липофильного флуоресцентного красителя, обладающего высокой специфичностью и интенсивностью свечения при связывании с нейтральными липидами. Затем клетки снимали при помощи микроскопа Nikon Eclipse Ti2 (Nikon; Япония) с объективом Nikon Plan Fluor 10x/0.3 и камерой Kinetix (Teledyne Photometrics, США). Количественный анализ проводили с помощью ИИ-модуля для автоматической оценки изображений в составе ПО NIS-Elements 5.42.02 (Nikon, Япония). На каждой фотографии все клетки сегментировали при помощи модели Segment Objects.ai, затем каждую клетку проверяли на содержание внутри липидных капель. Итоговую эффективность адипогенной дифференцировки оценивали как процент клеток с липидными каплями относительно общего количества клеток. Анализ проводили на множестве случайно отобранных полей зрения из разных лунок планшета, что обеспечивало репрезентативность выборки.

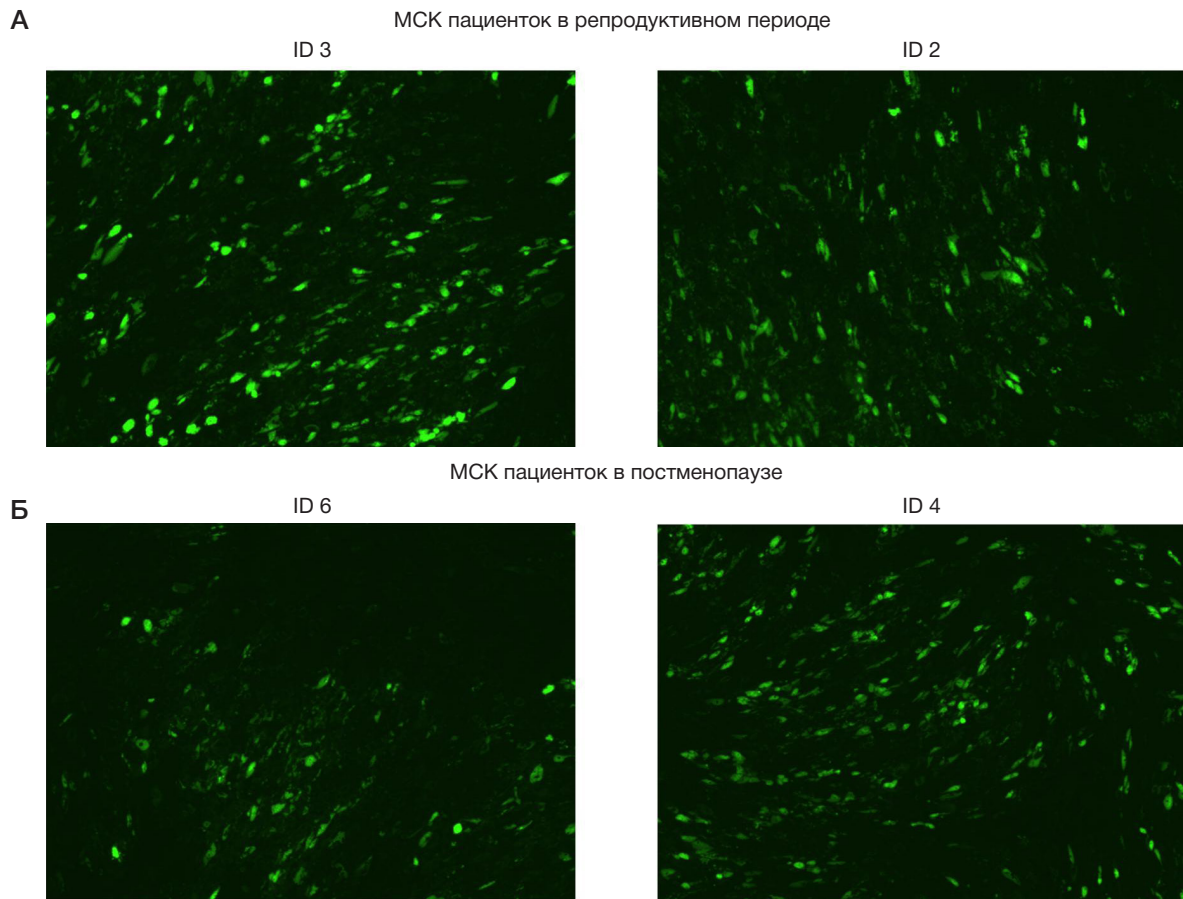
### Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., Сан-Хосе, Калифорния, США). Нормальность распределения данных оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента (для нормально распределенных данных) и *U*-критерия Манна–Уитни (для ненормально распределенных данных). Статистическую значимость определяли при  $p < 0,05$ . Значения представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего (Mean ± SEM).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Визуальные и количественные характеристики адипогенеза в контрольных условиях

Фотографии флуоресцентно окрашенных культур МСК от пациенток репродуктивного возраста (25–35 лет, STRAW –4) демонстрировали высокую эффективность дифференцировки: в большой доле клеток обнаружены крупные липидные капли, занимающие значительную часть цитоплазмы, что указывало на активный терминальный этап адипогенеза (рис. 1А). Напротив, в культурах МСК пациенток в постменопаузе (69–71 год, STRAW +2) таких клеток было значительно меньше (рис. 1Б). Базовая



**Рис. 1.** Адипогенная дифференцировка МСК, полученных от пациенток репродуктивного возраста и пациенток в постменопаузе в контрольной дифференцировочной среде. **А.** Фотографии МСК, полученных от пациенток репродуктивного возраста, в конечной точке дифференцировки (14-й день) с окрашиванием липидных капель красителем Nile Red. **Б.** Фотографии МСК, полученных от пациенток в постменопаузе, в конечной точке дифференцировки (14-й день) с окрашиванием липидных капель красителем Nile Red

доля Nile Red+ клеток в контроле составляла 26–30% у пациенток репродуктивного возраста и 12–42% у пациенток в постменопаузе, с заметной межиндивидуальной вариабельностью у последних (рис. 1Б; табл. 2).

Отдельно стоит отметить выявленное несоответствие между возрастом и контрольным уровнем адипогенной дифференцировки МСК у двух пациенток. Так, у пациентки 4 (71 год, постменопауза более 20 лет) был отмечен относительно высокий уровень адипогенеза в контроле (41,9%) (рис. 1Б; табл. 2), что значительно превышало значения у других пациенток того же возраста. Возможным объяснением данного явления могут быть индивидуальные клинические особенности данной пациентки: в предоперационном периоде проводилась местная терапия эстриолом в течение месяца, что могло положительно повлиять на МСК и их дифференцировочную способность. Напротив, у пациентки 3 (45 лет, поздний менопаузальный переход) наблюдался низкий уровень адипогенной дифференцировки в контроле (около 20%) (табл. 2), что указывает на снижение функциональной чувствительности клеток уже на стадии менопаузального перехода, для которого характерен нестабильный гормональный фон при еще сохраненном менструальном цикле. Полученные данные подчеркивают значительную гетерогенность в возрастных изменениях МСК, обусловленную как исходным гормональным фоном, так и клиническими факторами, что важно учитывать при интерпретации результатов дифференцировки МСК и разработке препаратов для коррекции метаболических нарушений на основе МСК и их секретомы.

#### Гормон-зависимые эффекты на адипогенную дифференцировку

Добавление тестостерона вызвало наиболее выраженное подавление адипогенеза у МСК, полученных у пациенток в постменопаузе. Относительная эффективность адипогенеза снизилась до 46–56% в сравнении с контрольными значениями (ID 4–6), тогда как у пациенток в репродуктивном возрасте эффект был умеренным (72–74%) (рис. 2А–В; табл. 3).  $17\beta$ -эстрадиол и ПТГ также ингибировали дифференцировку у женщин в возрасте позднего постменопаузального периода (51–84% и 53–66% от контроля соответственно) (рис. 2 А–Б, Г–Д; табл. 3).

Особенно нечувствительной к действию  $17\beta$ -эстрадиола и ПТГ в постменопаузальной группе оказалась пациентка 4 с анамнезом локальной терапии эстриолом, где базовый адипогенез был аномально высоким (рис. 1Б; табл. 3). У пациентки 3 все гормоны снижали относительную эффективность дифференцировки до постменопаузального уровня (54–57%), что лишь подтверждает данные о преждевременном сдвиге в чувствительности МСК к гормональным стимулам (табл. 3).

На основании полученных данных можно заключить, что адипогенная дифференцировка МСК зависит не только от возраста женщины, но и от ее гормонального фона. В репродуктивном периоде наблюдается высокая эффективность адипогенной дифференцировки, а в постменопаузе (в отсутствие приема системной или местной гормональной терапии) происходит ее значимое снижение. Высокая адипогенная активность у пациентки

Таблица 2. Абсолютные значения эффективности адипогенной дифференцировки (доля клеток с липидными каплями) у пациенток в различных возрастных группах

ID	Возраст, лет	Репродуктивный период (классификация Straw)	Адипогенная дифференцировка, контроль	Адипогенная дифференцировка + тестостерон	Адипогенная дифференцировка + 17 $\beta$ -эстрадиол	Адипогенная дифференцировка + ПТГ
1	35	-4	26,23%	18,77%	21,84%	19,68%
2	25	-4	29,85%	22,22%	25,25%	19,49%
3	45	-1	19,78%	11,35%	11,15%	10,66%
4	71	2	41,90%	23,56%	35,09%	27,80%
5	69	2	21,48%	11,24%	10,97%	11,28%
6	71	2	12,30%	5,63%	8,06%	6,55%

71 года (ID 4) в постменопаузе, получавшей местную терапию эстриолом и, напротив, низкий уровень дифференцировки у более молодой пациентки (ID 3; 45 лет), находящейся в периоде менопаузального перехода, указывают на то, что гормональный статус может оказывать более значимое влияние на функциональное состояние МСК, чем хронологический возраст, и должен учитываться при интерпретации

экспериментальных данных и разработке таргетных терапевтических подходов.

Гормональная стимуляция оказывает принципиально разное действие на МСК, полученные от пациенток в репродуктивном периоде и от пациенток в постменопаузе. Отчетливо видно, что в постменопаузе МСК демонстрируют выраженное снижение эффективности адипогенеза в ответ на действие тестостерона, эстрогена и ПТГ.

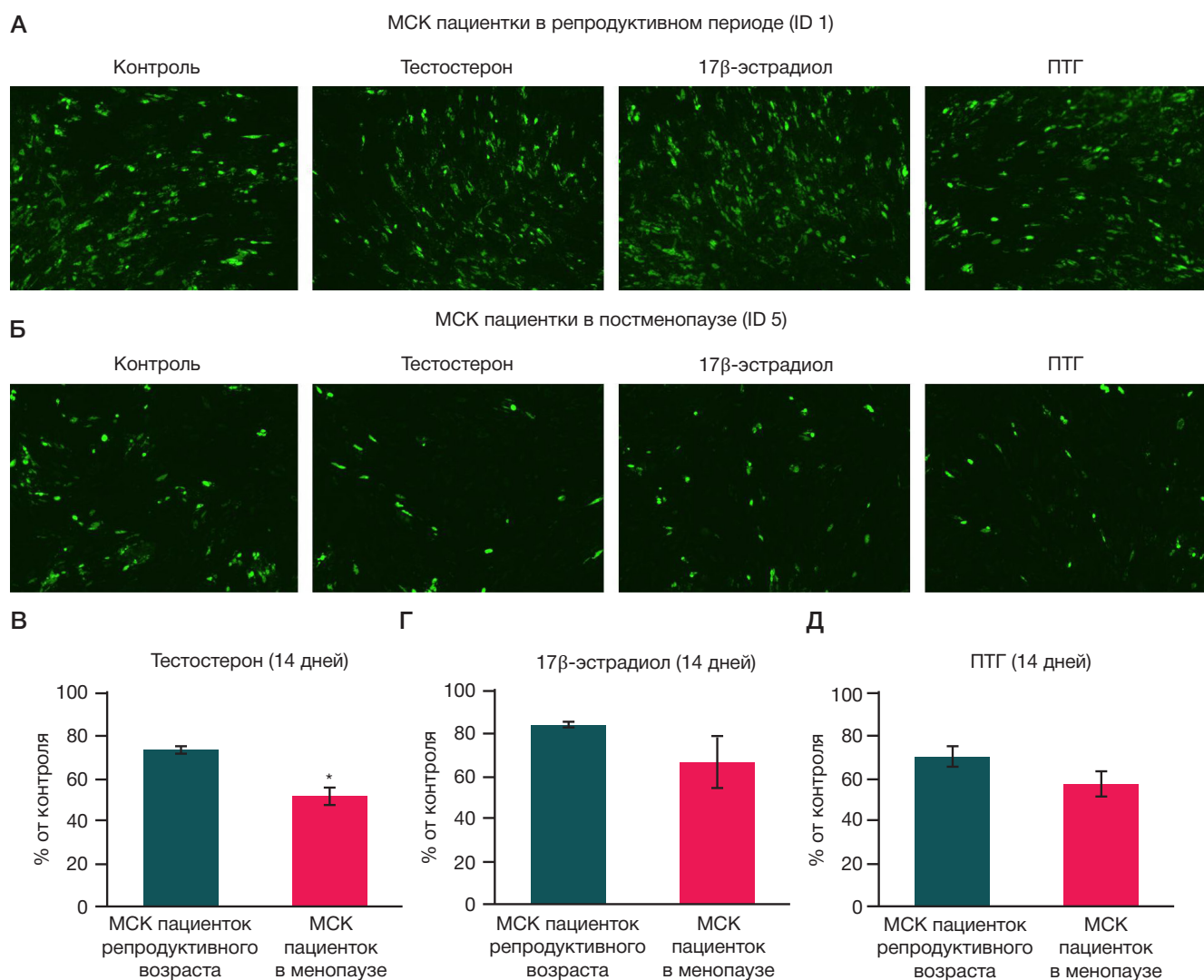


Рис. 2. Адипогенная дифференцировка МСК, полученных от пациенток репродуктивного возраста и пациенток в постменопаузе в контрольной дифференцировочной среде, а также в дифференцировочной среде с добавлением тестостерона, 17 $\beta$ -эстрадиола и ПТГ. **А.** Фотографии МСК, полученных от пациенток репродуктивного возраста, в конечной точке дифференцировки (14-й день) с окрашиванием липидных капель красителем Nile Red. **Б.** Фотографии МСК, полученных от пациенток в постменопаузе, в конечной точке дифференцировки (14-й день) с окрашиванием липидных капель красителем Nile Red. **В-Д.** Результаты количественной оценки адипогенной дифференцировки в присутствии тестостерона (**В**), 17 $\beta$ -эстрадиола (**Г**) и ПТГ (**Д**), нормированные на контрольные условия дифференцировки ( $n = 2,3$ ; \* —  $p < 0,05$ ;  $t$ -test).

**Таблица 3.** Изменение эффективности адипогенной дифференцировки в зависимости от добавления тестостерона, 17 $\beta$ -эстрадиола и ПТГ у пациенток различных возрастных групп

ID	Возраст, лет	Репродуктивный период (классификация Straw)	Адипогенная дифференцировка + тестостерон, % от контрольной дифференцировки	Адипогенная дифференцировка + 17 $\beta$ -эстрадиол, % от контрольной дифференцировки	Адипогенная дифференцировка + ПТГ, % от контрольной дифференцировки
1	35	-4	72%	83%	75%
2	25	-4	74%	85%	65%
3	45	-1	57%	56%	54%
4	71	2	56%	84%	66%
5	69	2	52%	51%	53%
6	71	2	46%	66%	53%

При этом в МСК более молодых пациенток подобного антиадипогенного ответа не наблюдается. Таким образом, наши результаты могут свидетельствовать о том, что в пери- и постменопаузальном периодах происходит сдвиг в гормональной чувствительности МСК.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Менопауза представляет собой критический этап в жизни женщины, сопровождающийся значительным изменением уровня циркулирующих гормонов. Он характеризуется снижением уровня эстрогенов и увеличением соотношения между андрогенами и эстрогенами. В постменопаузе эстрогены продуцируются преимущественно в жировой ткани из андрогенных предшественников, производимых в надпочечниках и яичниках. Концентрации андрогенов и эстрогенов в жировой ткани превышают циркулирующие уровни, отражая роль жировой ткани как важного резервуара и места метаболизма половых стероидов [21]. Изменения, происходящие в менопаузе, усиливаются общим старением организма. Возрастные и менопаузальные процессы напрямую влияют не только на терминально дифференцированные клетки, но и на стволовые клетки, снижая их пролиферативный и дифференцировочный потенциал.

В нашей работе мы продемонстрировали, что менопаузальный переход существенно влияет на функции МСК жировой ткани. МСК постменопаузальных женщин демонстрируют снижение адипогенного потенциала по сравнению с МСК женщин репродуктивного возраста [14, 22, 23]. Снижение дифференцировочного потенциала МСК в постменопаузе может иметь прямые последствия для структуры и функции жировой ткани. Поскольку МСК являются источником новых адипоцитов, их нарушенная дифференцировка приводит к уменьшению пула молодых функциональных адипоцитов, гипертрофии существующих клеток и накоплению в них избыточных жировых капель.

Ранее было показано, что в пременопаузе жировая ткань характеризуется высокой активностью ферментов метаболизма эстрогенов и концентрациями эстрогенов, значительно превышающими сывороточные уровни. После наступления менопаузы происходит заметное снижение, как уровня эстрогенов, так и активности соответствующих ферментов. При этом сравнительный анализ экспрессии мРНК ферментов метаболизма эстрогенов в жировой ткани показал схожие паттерны независимо от менопаузального статуса, что предполагает ключевую роль посттранскрипционных механизмов в снижении ферментативной активности ткани [24].

Результаты нашего исследования предоставляют возможное объяснение механизмов этих посттранскрипционных изменений. Снижение адипогенного потенциала подкожных МСК у женщин в постменопаузе может быть первичным событием, инициирующим каскад изменений в жировой ткани. Недостаток молодых функциональных адипоцитов, возникающий вследствие сниженной дифференцировки МСК, нарушает нормальную архитектуру и клеточный состав жировой ткани. Это приводит к накоплению в составе жировой ткани гипертрофированных адипоцитов, обладающих значительно сниженной синтетической активностью, что в свою очередь снижает ее общую ферментативную активность.

Мы показали, что добавление 17 $\beta$ -эстрадиола, ПТГ и особенно тестостерона выражено ингибирует адипогенную дифференцировку МСК у пациенток в постменопаузе, снижая эффективность до 46–84% от контроля, тогда как у молодых женщин наблюдается лишь умеренный эффект. Это изменение чувствительности приобретает особое значение при назначении МГТ. Известно, что у пациенток, получающих МГТ, жировая ткань поддерживает высокие локальные концентрации эстрогенов и сохраняет способность к активному метаболизму половых стероидов, что препятствует развитию висцерального ожирения, характерного для женщин в постменопаузе [25]. Хотя механизмы гормональной регуляции распределения жировой ткани сложны и включают эффекты на липолиз, липогенез и чувствительность к инсулину, наши данные указывают на дополнительный, ранее не описанный механизм: замедление перераспределения жировой ткани на фоне МГТ происходит не только за счет прямого метаболического действия эстрогенов, но и опосредованно через ингибирование адипогенной дифференцировки МСК половыми стероидами.

В нашем исследовании показана выраженная индивидуальная вариабельность адипогенного потенциала МСК в постменопаузе. Эта вариабельность обусловлена не только возрастом и временем наступления менопаузы, но и индивидуальной историей гормональной терапии. Показательным примером является пациентка 4, у которой на фоне непродолжительного локального применения эстриола сохранился относительно высокий базовый адипогенез, сопоставимый с показателями более молодых пациенток. Такая индивидуальная вариабельность подчеркивает необходимость учета анамнестических данных, включая историю применения гормональных препаратов, при интерпретации функциональных свойств МСК и разработке персонализированных подходов к коррекции постменопаузальных нарушений.

Проведенное нами исследование вписывается в современные представления о клинических и молекулярных механизмах старения женского организма и меняющегося баланса эстрогенов и андрогенов с утратой функции яичников [12, 26]. Полученные данные хорошо соотносятся с существующими данными о влиянии дефицита эстрогенов на метаболические процессы, регенерацию тканей и патогенез постменопаузальных заболеваний [27–30]. Подход с использованием МСК или их секретом для таргетной терапии может открыть новые перспективные методы коррекции постменопаузальных патологий без системной гормональной нагрузки [19, 20].

Вместе с тем, выявленная значительная межиндивидуальная вариабельность функциональных свойств МСК требует дальнейшего изучения механизмов регуляции их дифференцировки и сенесценции с учетом гормонального статуса, генетического и эпигенетического контекста каждой пациентки. Это подчеркивает необходимость комплексного и персонализированного подхода как при выборе традиционной менопаузальной гормональной терапии, так и при разработке новых биотехнологических методов на основе МСК для лечения женщин в постменопаузе.

#### Ограничения исследования и направление будущих исследований

Малый размер выборки ( $n = 2-3$ ) существенно ограничивает статистическую мощность исследования и снижает возможность экстраполяции результатов на более широкую популяцию женщин в менопаузе. Группа перименопаузы представлена всего одной пациенткой (ID 3), что не позволяет надежно оценить динамику изменений на стадии переходного периода. Полученные данные указывают на потенциально преждевременное снижение адипогенеза, однако этот вывод требует подтверждения на более крупной когорте.

В дальнейшем планируется расширить выборку пациентов, что позволит повысить статистическую мощность, уменьшить влияние межиндивидуальной вариабельности и валидировать результаты. Значительная вариабельность базового адипогенеза (12–42% у

постменопаузальных пациенток) может быть связана с индивидуальными различиями в гормональном статусе, наличием сопутствующих заболеваний (гипертония, ИБС) и особенностями терапии (например, топическое применение эстриола у пациентки 4). Эти факторы усложняют разграничение эффектов, связанных непосредственно с менопаузой, и влияния индивидуальных характеристик пациенток.

Кроме того, исследование основано исключительно на образцах абдоминальной подкожной жировой ткани, что не позволяет оценить влияние гормональных факторов на висцеральную жировую ткань. В будущих работах предполагается включение различных типов жировой ткани для более комплексной оценки влияния менопаузы на адипогенный потенциал.

#### Выводы

Продемонстрировано, что менопаузальный переход снижает способность мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) из подкожной жировой клетчатки к адипогенной дифференцировке. Это запускает каскад изменений в жировой ткани: уменьшение доли молодых адипоцитов, гипертрофию зрелых клеток и падение локальной активности метаболизма эстрогенов. Половые стероиды (17 $\beta$ -эстрадиол, тестостерон) и ПТГ усиливают ингибирование адипогенеза у женщин в постменопаузе по сравнению с репродуктивным возрастом, что свидетельствует о сдвиге гормональной чувствительности МСК после угасания функции яичников. Этот механизм может объяснить замедление перераспределения жировой ткани на фоне МГТ не только за счет прямого метаболического действия эстрогенов, но и через модуляцию дифференцировки МСК. Для углубленного понимания механизмов, определяющих сдвиг гормональной чувствительности МСК в постменопаузе, рекомендуется дальнейшее изучение посттранскрипционной регуляции и сенесценции этих клеток с учетом генетических и эпигенетических факторов. Результаты такого анализа могут быть использованы при разработке клеточных препаратов на основе секретом МСК для коррекции метаболических нарушений в постменопаузе.

#### Литература

- Jin W-J, et al. Differential responsiveness to 17 $\beta$ -estradiol of mesenchymal stem cells from postmenopausal women between osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporos. Int.* 2012; 23 (10): 2469–78.
- Niada S, et al. 17 $\beta$ -estradiol differently affects osteogenic differentiation of mesenchymal stem/stromal cells from adipose tissue and bone marrow. *Differentiation.* 2016; 92 (5): 291–7.
- Naji A, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76 (17): 3323–48.
- Isern J, Méndez-Ferrer S. Stem Cell Interactions in a Bone Marrow Niche. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2011; 9 (4): 210–8.
- Tucker JAL, et al. The Effect of the Menstrual Cycle on Energy Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutr Rev.* 2025; 83 (3): e866–e876.
- Nordin BEC, et al. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61 (1): 123–30.
- Ogita M, et al. Differentiation and Proliferation of Periosteal Osteoblast Progenitors Are Differentially Regulated by Estrogens and Intermittent Parathyroid Hormone Administration. *Endocrinology.* 2008; 149 (11): 5713–23.
- Chechekhina E, et al. Extracellular Vesicles of Adipose Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Propagate Senescent Phenotype by Affecting PTEN Nuclear Import. *Int J Mol Sci.* 2025; 26 (15): 7164.
- Chechekhina ES, et al. Changes in Noradrenaline- and Serotonin-Dependent Intracellular Signaling in Senescent Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Cell Tiss Biol.* 2026; 20: 200–11.
- Voynova E, et al. Declined adipogenic potential of senescent MSCs due to shift in insulin signaling and altered exosome cargo. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 1050489.
- Weng Z, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell Senescence: Hallmarks, Mechanisms, and Combating Strategies. *Stem Cells Transl Med.* 2022; 11 (4): 356–71.
- Chazenbalk G, et al. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids.* 2013; 78 (9): 920–6.
- Li J, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 52: 88–98.
- Cox-York KA, et al. Region-specific effects of oestradiol on adipose-derived stem cell differentiation in post-menopausal women. *J Cell Mol Med.* 2017; 21 (4): 677–84.

15. Syed FA, et al. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2008; 19 (9): 1323–30.
16. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3) (дата обращения: 25.02.2026).
17. Andreeva EN, Sheremetyeva EV. The role of estril in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Probl Endokrinol*. 2022; 68 (6): 157–63.
18. Islam RM, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7 (10): 754–66.
19. Chen Y, et al. Enhancing osteoporosis treatment with engineered mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: mechanisms and advances. *Cell Death Dis*. 2024; 15 (2): 119.
20. Guo C, et al. Mesenchymal stem cells therapy improves ovarian function in premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis based on preclinical studies. *Front Endocrinol*. 2023; 14.
21. Hetemäki N, et al. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (12): 4588–95.
22. Anderson LA, et al. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (10): 5045–51.
23. Blouin K, et al. Effects of androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72 (2): 176–88.
24. Hetemäki N, et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021; 209: 105849.
25. Hetemäki N, et al. Adipose Tissue Sex Steroids in Postmenopausal Women With and Without Menopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025; 110 (2): 511–22.
26. Kim C, et al. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. *Womens Midlife Health*. 2017; 3 (1): 9.
27. Greendale GA, et al. Changes in Regional Fat Distribution and Anthropometric Measures Across the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (9): 2520–34.
28. Kodoth V, Scaccia S, Aggarwal B. Adverse Changes in Body Composition During the Menopausal Transition and Relation to Cardiovascular Risk: A Contemporary Review. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2022; 3 (1): 573–81.
29. Fenton A. Weight, Shape, and Body Composition Changes at Menopause. *J Life Health*. 2021; 12 (3): 187–92.
30. Piché M-E, et al. Regional body fat distribution and metabolic profile in postmenopausal women. *Metabolism*. 2008; 57 (8): 1101–7.

## References

1. Jin W-J, et al. Differential responsiveness to 17 $\beta$ -estradiol of mesenchymal stem cells from postmenopausal women between osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporos. Int*. 2012; 23 (10): 2469–78.
2. Niada S, et al. 17 $\beta$ -estradiol differently affects osteogenic differentiation of mesenchymal stem/stromal cells from adipose tissue and bone marrow. *Differentiation*. 2016; 92 (5): 291–7.
3. Naji A, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (17): 3323–48.
4. Isern J, Méndez-Ferrer S. Stem Cell Interactions in a Bone Marrow Niche. *Curr. Osteoporos. Rep*. 2011; 9 (4): 210–8.
5. Tucker JAL, et al. The Effect of the Menstrual Cycle on Energy Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutr Rev*. 2025; 83 (3): e866–e876.
6. Nordin BEC, et al. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61 (1): 123–30.
7. Ogita M, et al. Differentiation and Proliferation of Periosteal Osteoblast Progenitors Are Differentially Regulated by Estrogens and Intermittent Parathyroid Hormone Administration. *Endocrinology*. 2008; 149 (11): 5713–23.
8. Chechekhina E, et al. Extracellular Vesicles of Adipose Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Propagate Senescent Phenotype by Affecting PTEN Nuclear Import. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (15): 7164.
9. Chechekhina ES, et al. Changes in Noradrenaline- and Serotonin-Dependent Intracellular Signaling in Senescent Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Cell Tiss Biol*. 2026; 20: 200–11.
10. Voynova E, et al. Declined adipogenic potential of senescent MSCs due to shift in insulin signaling and altered exosome cargo. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 1050489.
11. Weng Z, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell Senescence: Hallmarks, Mechanisms, and Combating Strategies. *Stem Cells Transl Med*. 2022; 11 (4): 356–71.
12. Chazenbalk G, et al. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids*. 2013; 78 (9): 920–6.
13. Li J, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 52: 88–98.
14. Cox-York KA, et al. Region-specific effects of oestradiol on adipose-derived stem cell differentiation in post-menopausal women. *J Cell Mol Med*. 2017; 21 (4): 677–84.
15. Syed FA, et al. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2008; 19 (9): 1323–30.
16. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3) (дата обращения: 25.02.2026).
17. Andreeva EN, Sheremetyeva EV. The role of estril in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Probl Endokrinol*. 2022; 68 (6): 157–63.
18. Islam RM, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7 (10): 754–66.
19. Chen Y, et al. Enhancing osteoporosis treatment with engineered mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: mechanisms and advances. *Cell Death Dis*. 2024; 15 (2): 119.
20. Guo C, et al. Mesenchymal stem cells therapy improves ovarian function in premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis based on preclinical studies. *Front Endocrinol*. 2023; 14.
21. Hetemäki N, et al. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (12): 4588–95.
22. Anderson LA, et al. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (10): 5045–51.
23. Blouin K, et al. Effects of androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72 (2): 176–88.
24. Hetemäki N, et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021; 209: 105849.
25. Hetemäki N, et al. Adipose Tissue Sex Steroids in Postmenopausal Women With and Without Menopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025; 110 (2): 511–22.
26. Kim C, et al. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. *Womens Midlife Health*. 2017; 3 (1): 9.
27. Greendale GA, et al. Changes in Regional Fat Distribution and Anthropometric Measures Across the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (9): 2520–34.
28. Kodoth V, Scaccia S, Aggarwal B. Adverse Changes in Body Composition During the Menopausal Transition and Relation to Cardiovascular Risk: A Contemporary Review. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2022; 3 (1): 573–81.
29. Fenton A. Weight, Shape, and Body Composition Changes at Menopause. *J Life Health*. 2021; 12 (3): 187–92.
30. Piché M-E, et al. Regional body fat distribution and metabolic profile in postmenopausal women. *Metabolism*. 2008; 57 (8): 1101–7.