

У статті зазначається важливість подальших досліджень для розробки ефективних підходів до діагностики, лікування та профілактики остеомієліту. Особливу увагу слід приділити пошуку нових методик і оптимізації існуючих стратегій терапії, щоб покращити якість життя пацієнтів і запобігти ускладненням.

Ключові слова: остеомієліт, запальний процес, кістковий дефект, загоєння ран, комп'ютерна томографія.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF JAW OSTEOMYELITIS (LITERATURE REVIEW)

Steblovskiy D. V., Bondarenko V. V., Lychman V. O., Toropov O. A., Svyryda O. S.

Abstract. Jaw osteomyelitis is an inflammatory process affecting the medullary and cortical bone tissues in the maxillofacial region. It is categorized into suppurative and non-suppurative types, which differ in etiology and clinical progression. Suppurative osteomyelitis is typically caused by infectious agents introduced via trauma or dental procedures, while non-suppurative osteomyelitis often has an unclear etiology and is characterized by a chronic course with periodic exacerbations.

The diagnosis of jaw osteomyelitis involves analyzing clinical symptoms, radiological methods (X-rays, CT, MRI, PET-CT), and laboratory tests. Suppurative osteomyelitis presents with localized pain, swelling, purulent discharge, and bone sequestration. Non-suppurative osteomyelitis, on the other hand, manifests as pain, swelling, and restricted jaw mobility without suppuration, making diagnosis more challenging.

The treatment of suppurative osteomyelitis includes surgical debridement, antibiotic therapy, and physiotherapy. Non-suppurative types require a tailored approach, combining pharmacological treatment, physiotherapy, and rehabilitation measures. Innovative techniques, such as laser therapy and vacuum therapy, are sometimes applied to enhance treatment outcomes.

The literature review highlights a lack of consensus in classifying and managing jaw osteomyelitis. The multifactorial nature of the disease suggests several subtypes requiring refinement in diagnosis and therapy. The scarcity of controlled clinical studies complicates the standardization of treatment protocols.

The study emphasizes the necessity of further research to develop effective diagnostic and therapeutic strategies for jaw osteomyelitis. Special attention should be given to exploring new methodologies and optimizing current therapeutic approaches to improve patient outcomes and prevent complications.

Key words: osteomyelitis, inflammatory process, bone defect, wound healing, computed tomography.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Steblovskiy D. V.: <https://orcid.org/0000-0001-7907-8406>^{ABDF}

Bondarenko V. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8497-8123>^{AC}

Lychman V. O.: <https://orcid.org/0000-0001-7953-7756>^{BF}

Toropov O. A.: <https://orcid.org/0000-0002-9805-5469>^{ED}

Svyryda O. S.: <https://orcid.org/0009-0004-3943-2406>^{DF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Steblovskiy Dmytro Valeriyovych / Стебловський Дмитро Валерійович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380506335795 / Тел.: +380506335795

E-mail: steblovskidmitri@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 25.07.2024 / Стаття надійшла 25.07.2024 року
Accepted 19.11.2024 / Стаття прийнята до друку 19.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-131-140

UDC 616.748:677.17:612.08:599.323.4

Stetsuk Ye. V., Levchenko O. A., Shepitko V. I., Boruta N. V.

THE ROLE OF MACROPHAGES IN THE REORGANIZATION OF CONNECTIVE TISSUE OF RAT THIGH MUSCLES UNDER TESTOSTERONE SYNTHESIS BLOCKING (LITERATURE REVIEW)

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

olgalevchenko757@gmail.com

To date, the use of synthetic analogues of gonadotropin-releasing hormone to regulate the synthesis of sex hormones has been proven to be more potent and stable than the natural hormone. Releasing hormone antagonists on pituitary gonadotropocytes leads to inhibition of testosterone synthesis in the male body, leading to nitrosative stress in the body tissues. Macrophages are the first cells to respond to changes in tissue homeostasis. The purpose

of our work is to determine the role of macrophage type in the reorganization of muscle connective tissue in blocking testosterone synthesis based on the results of the analysis of medical scientific literature based on the databases Scopus, Web of Science, Med Line, PubMed, NCBI over the past 10 years. The literature study showed that the role of macrophages in the reorganization of the connective tissue of the rat thigh muscles when testosterone synthesis is blocked is relevant and requires more detailed study. The issues of changes in the marker proteins S100A8 and S100A9 and p53 during the formation of inflammation in the interstitium in the absence of testosterone activation in muscle tissue remain insufficiently studied. Changes in cellular composition at different stages of oxidative stress in the structure of muscle connective tissue, namely changes in macrophage polarization (M1/M2), with subsequent correction of this pathological condition, require further investigation in accordance with the basic principles of evidence-based medicine.

Key words: muscle, inflammation, testosterone, macrophage, M1/M2, CD68, CD136, protein S100, p 53, NFkB.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the planned research work of the department "Experimental and morphological study of the effect of cryopreserved preparations of cord blood and embryoplacental complex (EPC), dipheline and quercetin on the morphofunctional state of a number of internal organs", state registration number 0124U003358.

Introduction.

The motor unit or "muscle" has long been considered the quantum element of movement control [1]. However, in recent years, new scientific studies have demonstrated strong interactions between muscle fibers, intramuscular connective tissue, and muscle and fascia, suggesting that muscles can no longer be considered the only elements that organize movement [2]. In addition, the innervation and vascularization of muscles are closely linked to intramuscular connective tissue. This realization prompted Luigi Stecco in 2002 to coin a new term, the "myofascial unit," to describe the two-way dependent relationship, both anatomical and functional, that occurs between fascia, muscle, and accessory elements. In addition, male (androgens) and female (estrogens and progestogens) sex hormones promote the development of secondary sexual characteristics by affecting several other tissues, including skeletal muscle [3]. The role of androgens on skeletal muscle mass, function, and metabolism has been well described in men, but there is not much literature on women [4]. This descriptive review summarizes the evidence regarding the mechanistic role of androgens, estrogens, and progestogens in female skeletal muscle. A review of the literature suggests that sex steroids play an essential role in the regulation of female skeletal muscle mass and function [5]. Free serum fractions of testosterone and progesterone have been consistently implicated in regulating muscle mass, whereas estrogens may be primarily involved in mediating muscle contractile function in conjunction with other sex hormones [4, 6]. However, muscle strength is not directly related to either hormone alone at physiological concentrations. Importantly, recent evidence suggests that intramuscular concentrations of sex hormones may be more strongly associated with muscle size and function than circulating forms, raising interesting avenues for future research. Combining cross-sectional, interventional, and mechanistic studies, this review aims to provide a broad, interdisciplinary picture of the current knowledge on the effects of sex steroids on skeletal muscle in women, emphasising the regulation of mus-

cle size and function and understanding their clinical implications [7]. Free testosterone, but not total testosterone, is associated with lean mass but not strength in pre- and postmenopausal women. Progesterone and estrogens may regulate muscle mass and strength, respectively, in women. Intramuscular steroids may be more closely associated with muscle mass and strength than systemic fractions [8, 9].

Testosterone is an essential hormone for both men and women, whose physiological actions are mediated directly or through the aromatization of estradiol in the body [10]. Despite the crucial role of testosterone and the high circulating concentration of this hormone compared to estradiol in women, there is little research on its effects and the consequences of testosterone deficiency and replacement in women [10, 11]. The main indication for testosterone in women is loss of libido, which is a significant concern for affected women [9, 11]. The fact that no drug has been approved for this purpose has not prevented the widespread use of testosterone in women, both off-label and in combination therapy. Observational studies suggest that testosterone has beneficial cardiovascular effects as measured by surrogate outcomes; however, the relationship between endogenous testosterone and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality, especially in older women, remains to be established. Studies of transdermal testosterone therapy in women have not shown adverse cardiovascular effects. Clinical trials show that exogenous testosterone improves cognitive function and improves musculoskeletal health in postmenopausal women. Unmet needs include the availability of approved testosterone preparations for women and research to investigate the effects of testosterone on cardiovascular, cognitive, and musculoskeletal health and cancer risk [12].

The aim of the study.

By analysing literature sources, to investigate the role of macrophages in reorganising connective tissue in rat thigh muscles when testosterone synthesis is blocked.

Object and research methods.

Monitoring of current views on the issue of the role of macrophages in the reorganization of connective tissue of rat thigh muscles when blocking testosterone synthesis based on the results of the analysis of medical scientific literature based on Scopus, Web of Science, Med Line, PubMed, NCBI databases for the last 10 years.

Main part.

As is known from scientific literature, hormones affect muscle tissue. They paid particular attention to testosterone. Sex steroids, commonly referred to as sex hormones, are an integral part of the development and maintenance of the human reproductive system [13]. According to the authors, androgens have a powerful anabolic effect on skeletal muscle, and their number decreases with age in parallel with the loss of muscle mass and strength. This loss of muscle mass and function, known as sarcopenia, is a central event in the development of frailty. This vulnerable health condition portends adverse outcomes and rapid functional decline in older adults. The potential role of declining androgen levels in the development of frailty and their utility as a functional therapy in older men have attracted considerable attention. This review summarizes current concepts and definitions of muscle aging, sarcopenia, and frailty, and evaluates recent developments in the study of androgens and frailty [14]. Current evidence from observational and interventional studies strongly supports the effects of androgens on muscle mass in older men, but the effects on muscle strength and, in particular, physical function are less clear. Androgen treatment has generally been well tolerated in studies of older men, but concerns remain regarding high-dose treatment and use in populations at high cardiovascular risk. Early trials of selective androgen receptor modulators (SARMs) suggest similar effects on muscle mass and function as traditional androgen therapy in older adults. Important future directions include using these agents in combination with exercise to promote functional capacity in diverse older populations and greater attention to the relationships between concurrent changes in hormone levels, body composition, and physical function in observational studies [15].

To date, synthetic analogues of gonadotropin-releasing hormone have been proven to regulate the synthesis of sex hormones, as they have a more powerful effect and are more stable compared to the natural hormone. The action of antagonists of the pituitary gonadotropin-releasing hormone leads to inhibition of the synthesis and secretion of follicle-stimulating and luteinizing hormones, i.e., there is no such sharp hormonal surge as with the introduction of agonists [15, 16].

Macrophages are very versatile cells that develop and eliminate inflammatory reactions [17]. In addition to the properties of innate immunity to combat pathogens, macrophages are essential for tissue repair, during which they adopt a sequential inflammatory status. While acquiring some canonical polarized inflammatory statuses *in vitro* (M1/M2) is beginning to be understood at the molecular level, the regulation of macrophage bias *in vivo* has been little studied. Immunometabolism, in particular, is a new field, and most studies have so far investigated the control of macrophage polarization using *in vitro* setups. In this context, skeletal muscle regeneration is an excellent paradigm to study tissue repair, as the sequential steps of the inflammatory response and tissue repair are well characterized. In this review, after reviewing macrophage populations and functions during skeletal

muscle regeneration, we present the current knowledge on the metabolic regulation of the inflammatory status of macrophages, with particular emphasis on comparisons between *in vitro* and *in vivo* models of macrophage activation. We also discuss the metabolic regulation of macrophages *in vivo* during skeletal muscle regeneration [17, 18].

Scientists have shown that macrophages are myeloid immune cells strategically located in the body's tissues, where they engulf and degrade dead cells, debris, and foreign material and orchestrate inflammatory processes. Here, we review two major recent paradigm shifts in our understanding of tissue macrophage biology. First, is the realization that most tissue-resident macrophages are generated prenatally and persist throughout adulthood through longevity and self-renewal. Thus, their generation and maintenance are independent of ongoing hematopoiesis, although the cells can be replenished by macrophages derived from adult monocytes. Second, in addition to immune sentinels, tissue macrophages form integral components of their host tissue. This implies that they specialize in response to local environmental cues to promote the development and specific function of the tissue in which they reside. Factors are emerging that govern the specialization of tissue macrophages. Furthermore, tissue specialization is reflected in distinct macrophage gene expression profiles and in epigenetic marks reporting actual and potential enhancer usage [16, 17, 18].

Inflammation is generally considered harmful; however, it is also essential for tissue repair after injury. During this process, macrophages perform both immune and non-immune functions. During skeletal muscle regeneration, they induce an inflammatory response by serving a trophic role in muscle and mesenchymal stem cells. Proinflammatory macrophages switch to anti-inflammatory macrophages, leading to the resolution of inflammation. Studies have highlighted that during this shift, crosstalk occurs, integrating signals for division, efferocytosis, cellular metabolism, and signaling pathways. During repair, macrophages attenuate inflammation, promoting stem cell differentiation, angiogenesis, and matrix remodeling. Since blunting the inflammatory phase may be detrimental to muscle regeneration, we propose that instead of fighting inflammation, we allow it to act and resolve, thus promoting tissue repair [18, 19, 20]. S100 family proteins perform a variety of intracellular and extracellular functions. They interact with several receptors and signal transducers to regulate pathways that regulate inflammation, cell differentiation, proliferation, energy metabolism, apoptosis, calcium homeostasis, cellular cytoskeleton, and microbial resistance. S100 proteins are also emerging as novel diagnostic markers for identifying and monitoring various diseases. Strategies targeting S100-mediated signaling pathways hold great potential for developing novel therapeutics for many diseases. In this section, we aim to summarize the current knowledge about the role of S100 family proteins in health and disease, focusing on their role in inflammatory conditions. S100 proteins, a family of cytosolic calcium-binding proteins, perform a wide range of intracellular and extracellular functions by regulating calcium balance, cell apoptosis, migration, prolifer-

ation, differentiation, energy metabolism, and inflammation [21]. Intracellular functions of S100 proteins include interaction with intracellular receptors, recruitment/transport of membrane proteins, transcription regulation, integration with enzymes or nucleic acids, and DNA repair. S100 proteins can also be released from the cytoplasm, triggered by tissue/cell damage and cellular stress. Extracellular S100 proteins, which serve as danger signals, are crucial for regulating immune homeostasis, post-traumatic injury, and inflammation. Extracellular S100 proteins are also considered biomarkers of some specific diseases. This review will discuss the multifunctional roles of S100 proteins, especially their potential role related to cell migration, differentiation, tissue repair, and inflammation [20, 21].

S100A8 and S100A9 (MRP8 and MRP14, respectively) are Ca^{2+} -binding proteins in the S100 family. They often exist in heterodimer form, while homodimer is rarely found due to stability. S100A8/A9 is constitutively expressed in neutrophils and monocytes as a Ca^{2+} sensor, participating in cytoskeletal remodeling and arachidonic acid metabolism. During inflammation, S100A8/A9 is actively released and plays a crucial role in modulating the inflammatory response by stimulating leukocyte recruitment and inducing cytokine secretion. S100A8/A9 serves as a candidate biomarker for diagnosis and follow-up, as well as a predictive indicator of therapeutic responses in inflammatory diseases. Since blocking S100A8/A9 activity with small molecule inhibitors or antibodies ameliorates pathological conditions in mouse models, the heterodimer has potential as a therapeutic target. In this review, we provide a comprehensive and detailed overview of the distribution and biological functions of S100A8/A9 and highlight its application as a diagnostic and therapeutic target in inflammation-related diseases [21, 22, 23].

In sporadic myositis, the percentage of CD68+ macrophages and the expression levels of NLRP3, caspase-1, and IL-1 β in muscle tissue were increased in 27 patients with PM. LPS/ATP treatment led to the activation of the NLRP3 inflammasome and the secretion of IL-1 β , interferons (IFNs) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in Raw 264.7 macrophages. Meanwhile, LPS/ATP induced the activation of the NLRP3 inflammasome induced by the overexpression of primary histocompatibility complex class I (MHC-I), a key molecule of PM, in co-cultured C2C12 cells. The effect was reduced by treatment with the NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 or NLRP3 inflammasome siRNA. These results suggest that certain levels of IL-1 β , but not IFN, upregulate MHC-I expression in C2C12 cells. Blockade of IL-1 β using a neutralizing IL-1 β monoclonal antibody or IL-1 β siRNA suppressed MHC-I overexpression. In vivo inhibition of the NLRP3 inflammasome with MCC950 reduced the expression of NLRP3, IL-1 β , and MHC-I in muscle tissue of PM modal rats. In addition, it attenuated the intensity of muscle inflammation and serum CRP, CK, and LDH levels [23, 24].

Other foreign scientists Edward Steele, Peter Dougherty, and Australian scientists have found a potential tool to promote muscle tissue regeneration. The NAMPT protein is effective in experiments, enhancing the natural process of stem cell proliferation and healing in animals with injuries or age-related loss of

muscle tissue. The discovery is described in the journal *Nature* [24, 25].

Data from numerous studies have shown that bone and muscle aging progress synchronously; however, little is known about the underlying mechanisms. To this end, human muscle and bone are collected and the aging-related transcriptional dynamics of the two tissues are studied in parallel using single-cell RNA sequencing. A subset of lipid-associated macrophages (trigger receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2 + Macs) has been identified in old muscle and bone. Genes responsible for muscular dystrophy and bone loss, such as secreted phosphoprotein 1 (SPP1), are also highly expressed in TREM2 + Macs, suggesting its conserved role in aging-related functions. There is also a general shift to pro-inflammatory phenotypes in aged CD4+ T cells in various tissues, activated by nuclear factor kappa B subunit 1 (NFkB1). CD4+ T-cells in aged muscle undergo Th1-like differentiation, whereas in bone there is a skew towards Th17 cells. Furthermore, these results highlight that degenerated myocytes produce BAG6-containing exosomes that can communicate with Th17 cells in bone through their natural cytotoxicity receptor, non-specific receptor 3 (NCR3). This association enhances the expression of CD6 in Th17 cells, which then interact with TREM2 + Macs through CD6-ALCAM signaling, ultimately stimulating SPP1 transcription in TREM2 + Macs. The negative correlation between serum exosomal BCL2-associated athanogen 6 (BAG6) levels and bone mineral density further supports its role in mediating muscle-bone synchronization with aging [25]. The role of the p53 protein as a tumor suppressor in the antiproliferative and proapoptotic activities of quercetin has been studied in several studies on various tumor cell cultures [26]. In HepG2 hepatoma cells, quercetin led to tumor cell apoptosis and cell cycle arrest by inducing p53 phosphorylation and stabilizing it at both the mRNA and protein levels. In rectal carcinoma cells, p53 enhanced the expression of NAG-1, mediated by quercetin, which triggered apoptosis [26, 27].

Conclusions.

Analysis of scientific literature sources established that the presented data on the role of macrophages in the reorganization of connective tissue of the thigh muscles of rats when blocking testosterone synthesis is relevant and requires more detailed study. The issues of changes in the polarization of macrophages, with the subsequent correction of this pathological condition, remain insufficiently studied. Therefore, information on the etiology, pathogenesis and diagnostics of the structure of muscles when blocking testosterone synthesis, remain quite controversial and require further study according to the basic principles of evidence-based medicine.

Prospects for further research.

Consist in studying the effect of blocking testosterone synthesis on the structure of muscles' connective tissue to develop new correction models.

РОЛЬ МАКРОФАГІВ В РЕОРГАНІЗАЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ М'ЯЗІВ СТЕГНА ЩУРІВ ПРИ БЛОКУВАННІ СИНТЕЗУ ТЕСТОСТЕРОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

olgalevchenko757@gmail.com

На сьогоднішній день доведено використання синтетичних аналогів гонадотропін-рिलізінг-гормону для регулювання синтезу статевих гормонів, так як вони мають потужніший вплив та більш стійкі у порівнянні з природнім гормоном. Дія антагоністів рилізінг-гормону гонадотропоцитів гіпофізу призводить до пригнічення синтезу тестостерону в чоловічому організмі, що в свою чергу призводить до нітрозативного стресу в тканинах організму. Макрофаги – це клітини які з перших реагують на зміни в гомеостазі тканин. Метою нашої роботи є визначення ролі типу макрофагів в реорганізації сполучної тканини м'язів при блокуванні синтезу тестостерону за результатами аналізу медичної наукової літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, Med Line, PubMed, NCBI за останні 10 років. Аналіз літературних джерел показав, що роль макрофагів в реорганізації сполучної тканини м'язів стегна щурів при блокуванні синтезу тестостерону є актуальною і потребує більш детального дослідження. Недостатньо вивченими залишаються питання змін маркерних білків S100A8 і S100A9 та p53 при формуванні запального процесу в інтерстиції при відсутності активації тестостероном в м'язівій тканині. Змін клітинного складу на різних етапах оксидативного стресу в структурі сполучної тканини м'язів, а саме змін поляризації макрофагів (M1/M2), з подальшою корекцією цього патологічного стану що і потребують подальшого дослідження згідно базових принципів доказової медицини.

Ключові слова: м'яз, запалення, тестостерон, макрофаг, M1/M2, CD68, CD136, білок S100, p 53, NFKB.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри «Експериментально-морфологічне вивчення дії кріоконсервованих препаратів кордової крові та ембріоплацентарного комплексу (ЕПК), дифереліну та кверцетину на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», номер державної реєстрації 0124U003358.

Вступ.

Моторна одиниця або «м'яз» здавна вважалася квантовим елементом контролю руху [1]. Проте в останні роки нові дослідження вчених довели сильну взаємодію між м'язовими волокнами та внутрішньом'язовою сполучною тканиною, а також між м'язами та фасціями, що свідчить про те, що м'язи більше не можна вважати єдиними елементами, які організують рух [2]. Крім того, іннервація та васкуляризація м'язів тісно пов'язані з внутрішньом'язовою сполучною тканиною. Це усвідомлення спонукало Луїджі Стекко в 2002 році створити новий термін, «міофасціальна одиниця», щоб описати двосторонній залежний зв'язок, як анатомічний, так і функціональний, який виникає між фасцією, м'язами та допоміжними елементами. Крім того, чоловічі (андрогени) і жіночі (естрогени і прогестагени) статеві гормони сприяють розвитку вторинних статевих ознак, впливаючи на низку інших тканин, включаючи скелетні м'язи [3]. Роль андрогенів на масу, функцію та метаболізм скелетних м'язів була добре описана у чоловіків, однак у літературі мало досліджень, присвячених жінкам [4]. У цьому описовому огляді узагальнено наявні докази щодо механічної ролі андрогенів, естрогенів і прогестагенів у жіночих скелетних м'язах. Аналіз літератури показує, що статеві стероїди відіграють важливу роль у регуляції маси та функції жіночих скелетних м'язів [5]. Вільні фракції тестостерону і прогестерону в сироватці крові постійно пов'язані з

регуляцією м'язової маси, тоді як естрогени можуть бути в основному залучені в опосередкування скорочувальної функції м'язів разом з іншими статевими гормонами [4, 6]. Проте м'язова сила не була безпосередньо пов'язана з будь-яким гормоном окремо при фізіологічних концентраціях. Важливо те, що нещодавні дані свідчать про те, що внутрішньом'язові концентрації статевих гормонів можуть бути сильніше пов'язані з розміром і функцією м'язів, ніж циркулюючі форми, що створює цікаві можливості для майбутніх досліджень. Поєднуючи перехресні, інтервенційні та механічні дослідження, цей огляд має на меті надати широку міждисциплінарну картину поточних знань про вплив статевих стероїдів на скелетні м'язи у жінок, з акцентом на регуляції розміру та функції м'язів та розуміння їх клінічних наслідків [7]. Вільний тестостерон, але не загальний тестостерон, пов'язаний із сухою масою, але не силою у жінок до та після менопаузи. Прогестерон та естрогени можуть регулювати м'язову масу та силу, відповідно, у жінок. Внутрішньом'язові стероїди можуть бути більш тісно пов'язані з м'язовою масою та сили порівняно із системними фракціями [8, 9].

Тестостерон – це важливий гормон, як для чоловіків так і для жінок, фізіологічні дії якого опосередковуються безпосередньо або через аромати зацію естрадіолу в організмі [10].

Незважаючи на вирішальну роль тестостерону та високу циркулюючу концентрацію цього гормону порівняно з естрадіолом у жінок, досліджень його дії та наслідків дефіциту тестостерону та заміщення у жінок мало [10, 11]. Основним показанням до призначення тестостерону жінкам є втрата статевого потягу, що викликає значне занепокоєння у постраждалих жінок [9, 11]. Те, що для цієї мети не було схвалено жодного препарату, не перешкоджало широкому використанню тестостерону жінками – як не за призначенням, так і в комплексній терапії. Спостережні досліджен-

ня показують, що тестостерон має сприятливі серцево-судинні ефекти, виміряні сурогатними результатами; однак зв'язок між ендogenous тестостероном і ризиком серцево-судинних захворювань і загальною смертністю, особливо у літніх жінок, ще належить встановити. У дослідженнях трансдермальної терапії тестостероном у жінок не було виявлено несприятливих серцево-судинних ефектів. Клінічні випробування показують, що екзогенний тестостерон покращує когнітивні функції та покращує стан опорно-рухового апарату у жінок у постменопаузі. Незадоволені потреби включають доступність схвалених препаратів тестостерону для жінок і дослідження для з'ясування впливу тестостерону на здоров'я серцево-судинної системи, когнітивної системи та опорно-рухового апарату та ризик раку [12].

Мета дослідження.

Шляхом аналізу літературних джерел, дослідити роль макрофагів в реорганізації сполучної тканини м'язів стегна щурів при блокуванні синтезу тестостерону.

Об'єкт і методи дослідження.

Моніторинг сучасних поглядів на проблематику питання ролі макрофагів в реорганізації сполучної тканини м'язів стегна щурів при блокуванні синтезу тестостерону за результатами аналізу медичної наукової літератури на основі базданих Scopus, Web of Science, Med Line, PubMed, NCBI за останні 10 років.

Основна частина.

Як відомо з наукових літературних джерел, що гормони впливають на м'язову тканину. Особливу увагу вони звернули на тестостерон. Статеві стероїди, які зазвичай називають статевими гормонами, є невід'ємною частиною розвитку та підтримки репродуктивної системи людини [13]. На думку авторів, андрогени мають потужний анаболічний вплив на скелетні м'язи, і їх кількість зменшується з віком паралельно з втратою м'язової маси та сил. Ця втрата м'язової маси та функції, відома як саркопенія, є центральною подією у розвитку слабкості, вразливого стану здоров'я, який передвіщає несприятливі наслідки та швидке функціональне зниження у літніх людей. Потенційна роль падіння рівня андрогенів у розвитку слабкості та їх корисність як функціональної терапії у чоловіків похилого віку привернули значну увагу. У цьому огляді підсумовуються сучасні концепції та визначення старіння м'язів, саркопенії та слабкості, а також оцінюються останні розробки у вивченні андрогенів і слабкості [14]. Поточні дані спостережень та інтервенційних досліджень переконливо підтверджують вплив андрогенів на м'язову масу у літніх чоловіків, але вплив на силу м'язів і, зокрема, фізичну функцію, менш очевидний. Лікування андрогенами, як правило, добре переносилося в дослідженнях літніх чоловіків, але залишається занепокоєння щодо лікування у високих дозах та використання в популяціях із високим серцево-судинним ризиком. Перші випробування селективних модуляторів рецепторів андрогенів (SARMs) свідчать про подібний вплив на м'язову масу та функцію, що й традиційна андрогенна терапія у літніх людей. Важливі майбутні напрямки включають використання цих агентів у поєднанні з фізичними вправами для сприяння функціональним можливостям у різних популяціях людей похилого віку, а також більшу увагу до взаємозв'язків між од-

ночасними змінами рівнів гормонів, складу тіла та фізичних функцій у спостережних дослідженнях [15].

На сьогоднішній день доведено використання синтетичних аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону для регулювання синтезу статевих гормонів, так як вони мають потужніший вплив та більш стійкі у порівнянні з природним гормоном. Дія антагоністів рилізінг-гормону гонадотропоцитів гіпофізу призводить до пригнічення синтезу та виділення фолікуло-стимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, тобто не виникає такого різкого гормонального сплеску, як при введенні агоністів [15, 16].

Макрофаги – це дуже універсальні клітини, які беруть участь як у розвитку, так і в усуненні запальних реакцій [17]. Крім властивостей вродженого імунітету для боротьби з патогенами, макрофаги необхідні для відновлення тканин, під час якого вони приймають послідовний запальний статус. У той час як придбання деяких канонічних поляризованих запальних статусів *in vitro* (M1/M2) починає розумітися на молекулярному рівні, регулювання перекошу макрофагів *in vivo* мало досліджено. Імунометаболізм, зокрема, є новою областю, і більшість досліджень досі досліджували контроль поляризації макрофагів за допомогою установок *in vitro*. У цьому контексті регенерація скелетних м'язів є чудовою парадигмою для вивчення відновлення тканин, оскільки послідовні етапи запальної відповіді та відновлення тканин добре охарактеризовані. У цьому огляді після ознайомлення з популяціями та функціями макрофагів під час регенерації скелетних м'язів ми представляємо поточні знання про метаболічну регуляцію запального статусу макрофагів, з особливим наголосом на порівнянні між моделями активації макрофагів *in vitro* та *in vivo*. Ми також обговорюємо метаболічну регуляцію макрофагів *in vivo* під час регенерації скелетних м'язів [17, 18].

Науковцями доведено, що макрофаги – це мієлоїдні імунні клітини, які стратегічно розташовані в тканинах організму, де вони поглинають і розкладають мертві клітини, уламки та чужорідний матеріал і організують запальні процеси. Тут ми розглядаємо дві основні недавні зміни парадигми в нашому розумінні біології тканинних макрофагів. По-перше, це усвідомлення того, що більшість макрофагів, які живуть у тканинах, створюються пренатально і зберігаються протягом дорослого життя завдяки довголіттю та самовідновленню. Таким чином, їх утворення та підтримка не залежать від поточного кровотворення, хоча клітини можуть доповнюватися макрофагами, що походять із дорослих моноцитів. По-друге, крім того, що вони є імунними вартівими, тканинні макрофаги утворюють невід'ємні компоненти тканини свого господаря. Це передбачає їхню спеціалізацію у відповідь на місцеві екологічні сигнали, щоб сприяти розвитку та специфічній функції тканини їхнього проживання. З'являються фактори, які керують спеціалізацією тканинних макрофагів. Крім того, тканинна спеціалізація відображається в окремих профілях експресії генів макрофагів, а також в епігенетичних ознаках, що повідомляють про фактичне та потенційне використання енхансерів [16, 17, 18].

Запалення зазвичай вважається шкідливим; однак він також необхідний для відновлення тканин після травми. Протягом цього процесу макрофаги вико-

нують імунні та неімунні функції. Під час регенерації скелетних м'язів вони викликають запальну реакцію, виконуючи трофічну роль у м'язових і мезенхімальних стовбурових клітинах. Прозапальні макрофаги перетворюються на протизапальні, викликаючи вирішення запалення. Дослідження підкреслили, що під час цього зсуву виникають перехресні перешкоди, інтегруючі сигнали для розділення, ефероцитозу, клітинного метаболізму та сигнальних шляхів. Під час відновної фази макрофаги послаблюють запалення, одночасно сприяючи диференціації стовбурових клітин, ангіогенезу та ремоделюванню матриксу. Оскільки притуплення фази запалення може бути згубним для регенерації м'язів, ми пропонуємо замість того, щоб боротися із запаленням, дозволити йому діяти та розсмоктуватися, таким чином сприяючи відновленню тканин [18, 19, 20]. Білки сімейства S100 виконують різноманітні внутрішньоклітинні та позаклітинні функції. Вони взаємодіють з кількома рецепторами та перетворювачами сигналів, щоб регулювати шляхи, які регулюють запалення, диференціацію клітин, проліферацію, енергетичний метаболізм, апоптоз, гомеостаз кальцію, клітинний цитоскелет і резистентність мікробів. Білки S100 також з'являються як нові діагностичні маркери для ідентифікації та моніторингу різних захворювань. Стратегії, спрямовані на опосередковані S100 сигнальні шляхи, мають великий потенціал у розробці нових терапевтичних засобів для багатьох захворювань. У цьому розділі ми прагнемо узагальнити поточні знання про роль білків сімейства S100 у здоров'ї та захворюваннях, приділяючи основну увагу їх ролі в запальних станах. Білки S100, сімейство цитозольних білків, що зв'язують кальцій, виконують широкий спектр внутрішньоклітинних і позаклітинних функцій шляхом регулювання балансу кальцію, апоптозу клітин, міграції, проліферації, диференціації, енергетичного метаболізму та запалення [21]. Внутрішньоклітинні функції білків S100 включають взаємодію з внутрішньоклітинними рецепторами, рекрутинг/транспортування мембранних білків, регуляцію транскрипції та інтеграцію з ферментами або нуклеїновими кислотами, а також відновлення ДНК. Білки S100 також можуть вивільнятися з цитоплазми, спричинені пошкодженням тканин/клітин і клітинним стресом. Позаклітинні білки S100, які служать сигналом небезпеки, мають вирішальне значення для регуляції імунного гомеостазу, посттравматичних пошкоджень і запалень. Позаклітинні білки S100 також вважаються біомаркерами деяких специфічних захворювань. У цьому огляді ми обговоримо багатофункціональні ролі білків S100, особливо їх потенційну роль, пов'язану з міграцією клітин, диференціюванням, відновленням тканин і запаленням [20, 21].

Доведено, що білок S100A8 і S100A9 (також відомі як MRP8 і MRP14 відповідно) є білками, що зв'язують Ca^{2+} і належать до сімейства S100. Вони часто існують у формі гетеродимеру, тоді як гомодимер існує дуже мало через стабільність. S100A8/A9 конститутивно експресується в нейтрофілах і моноцитах як Ca^{2+} сенсор, беручи участь у перебудові цитоскелету та метаболізмі арахідонової кислоти. Під час запалення S100A8/A9 активно вивільняється і відіграє вирішальну роль у модулюванні запальної відповіді шляхом стимулювання залучення лейкоцитів та індукування

секреції цитокінів. S100A8/A9 служить кандидатом у біомаркери для діагностики та подальшого спостереження, а також як прогностичний індикатор терапевтичних відповідей на захворювання, пов'язані із запаленням. Оскільки блокування активності S100A8/A9 за допомогою низькомолекулярних інгібіторів або антитіл покращує патологічні стани в мишачих моделях, гетеродимер має потенціал як терапевтична мішень. У цьому огляді ми надаємо вичерпний і детальний огляд розподілу та біологічних функцій S100A8/A9 і підкреслюємо його застосування як діагностичної та терапевтичної мішені при захворюваннях, пов'язаних із запаленням [21, 22, 23].

При спорадичному міозиті показує, що відсоток CD68+ макрофагів та рівні експресії NLRP3, каспази-1 та IL-1 β у м'язовій тканині були підвищені у 27 пацієнтів з ПМ. Лікування LPS/ATP призвело до активації інфламмасоми NLRP3 і секреції IL-1 β , а також інтерферонів (IFN) і моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) у макрофагах Raw 264.7. Тим часом LPS/ATP викликав активацію інфламмасоми NLRP3, викликану надмірною експресією основного комплексу гістосумісності класу I (MHC-I), ключової молекули ПМ у спільно культивованих клітинах C2C12. Ефект був зменшений лікуванням інгібітором інфламмасоми NLRP3 MCC950 або siRNA інфламмасоми NLRP3. Ці результати свідчать про те, що певні рівні IL-1 β , а не IFN посилюють експресію MHC-I у клітинах C2C12. Блокада IL-1 β з використанням нейтралізуючого IL-1 β моноклонального антитіла або siRNA IL-1 β пригнічувала надекспресію MHC-I. In vivo інгібування запалення NLRP3 за допомогою MCC950 знижувало експресію NLRP3, IL-1 β і MHC-I у м'язовій тканині ПМ модальних шурів. Крім того, він послабив інтенсивність запалення м'язів, а також рівні CRP, CK і LDH у сироватці крові [23, 24].

Інші закордонні науковці Edward Steele, Peter Dougherty, а саме австралійські вчені знайшли потенційний засіб для сприяння регенерації м'язової тканини. Білок NAMPT у досліджах показав ефективність, посилюючи природний процес проліферації стовбурових клітин та загоєння у тварин із травмами чи віковою втратою м'язової тканини. Відкриття описане в журналі *Nature* [24, 25].

Дані численних досліджень показали синхронне прогресування старіння кісток і м'язів; однак мало що відомо про основні механізми. З цієї метою збирають людські м'язи та кістки та досліджують пов'язану зі старінням транскрипційну динаміку двох тканин паралельно за допомогою секвенування одноклітинної РНК. Підгрупа макрофагів, пов'язаних із ліпідами (запусковий рецептор, експресований на мієлоїдних клітинах 2, TREM2⁺ Macs), ідентифікована як у старих м'язах, так і в кістках. Гени, відповідальні за дистрофію м'язів і втрату кісткової тканини, такі як секретований фосфопротеїн 1 (SPP1), також сильно експресуються в TREM2⁺ Macs, що свідчить про його збережену роль у функціях, пов'язаних зі старінням. Також спостерігається загальний перехід до прозапальних фенотипів у старих CD4⁺ Т-клітинах у різних тканинах, активованих субодиницею 1 ядерного фактора каппа В (NFkB1). CD4⁺ Т-клітини у старих м'язах зазнають Th1-подібної диференціації, тоді як у кістках спостерігається перекид у бік клітин Th17. Крім того, ці результати підкреслюють, що дегенеровані міоцити

виробляють BAG6-вмісні екзосоми, які можуть спілкуватися з клітинами Th17 у кістці через свій природний рецептор, що викликає цитотоксичність, рецептор 3 (NCR3). Цей зв'язок посилює експресію CD6 у клітинах Th17, які потім взаємодіють із TREM2⁺ Mac через передачу сигналів CD6-ALCAM, зрештою стимулюючи транскрипцію SPP1 у TREM2⁺ Mac. Негативна кореляція між рівнями сироваткового екзосомального BCL2-асоційованого атаногену 6 (BAG6) і мінеральною щільністю кісткової тканини додатково підтверджує його роль у опосередкуванні синхронізації м'язів і кісток зі старінням [25]. Роль білка p53 як супресора пухлинної активності в антипроліферативній та проапоптотичній активності кверцетину вивчалася в кількох дослідженнях на культурах різних пухлинних клітин [26]. У клітинах гепатоми HepG2 кверцетин приводив до апоптозу пухлинних клітин та завершення клітинного циклу за рахунок індукції фосфорилування p53 та стабілізації його як на рівні МРНК, так і на рівні білків. У клітинах карциноми пря-

мої кишки, p53 посилював експресію NAG-1, медіатором якої виступав кверцетин, – що своєю чергою, було пусковим механізмом апоптозу [26, 27].

Висновки.

Аналіз наукових літературних джерел, встановив, що представлені дані щодо ролі макрофагів в реорганізації сполучної тканини м'язів стегна щурів при блокуванні синтезу тестостерону є актуальною і потребує більш детального дослідження. Недостатньо вивченими залишаються питання змін в поляризації макрофагів, з подальшою корекцією цього патологічного стану. Отож, відомості про етіологію, патогенез та діагностику структури м'язів при блокуванні синтезу тестостерону, залишаються досить суперечливими та потребують подальшого дослідження згідно базових принципів доказової медицини.

Перспективи подальших досліджень.

Полягають у дослідженні впливу блокування синтезу тестостерону на структуру сполучної тканини м'язів для розробки нових моделей корекції.

References / Література

1. Stecco A, Giordani F, Fede C, Pirri C, De Caro R, Stecco C. From Muscle to the Myofascial Unit: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4527. DOI: [10.3390/ijms24054527](https://doi.org/10.3390/ijms24054527).
2. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. *Compr Physiol.* 2015;5(3):1027-59. DOI: [10.1002/cphy.c140068](https://doi.org/10.1002/cphy.c140068).
3. Dimitriou M. Human muscle spindles are wired to function as controllable signal-processing devices. *Elife.* 2022;11:e78091. DOI: [10.7554/eLife.78091](https://doi.org/10.7554/eLife.78091).
4. Cisterna B, Malatesta M. Molecular and Structural Alterations of Skeletal Muscle Tissue Nuclei during Aging. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1833. DOI: [10.3390/ijms25031833](https://doi.org/10.3390/ijms25031833).
5. Millward DJ. Interactions between Growth of Muscle and Stature: Mechanisms Involved and Their Nutritional Sensitivity to Dietary Protein: The Protein-Stat Revisited. *Nutrients.* 2021;13(3):729. DOI: [10.3390/nu13030729](https://doi.org/10.3390/nu13030729).
6. Vargas-Franco D, Kalra R, Draper I, Pacak CA, Asakura A, Kang PB. The Notch signaling pathway in skeletal muscle health and disease. *Muscle Nerve.* 2022;66(5):530-544. DOI: [10.1002/mus.27684](https://doi.org/10.1002/mus.27684).
7. Alexander SE, Pollock AC, Lamon S. The effect of sex hormones on skeletal muscle adaptation in females. *Eur J Sport Sci.* 2022;22(7):1035-1045. DOI: [10.1080/17461391.2021.1921854](https://doi.org/10.1080/17461391.2021.1921854).
8. Egan B, Sharples AP. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiol Rev.* 2023;103(3):2057-2170. DOI: [10.1152/physrev.00054.2021](https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021).
9. Lieber RL, Meyer G. Structure-Function relationships in the skeletal muscle extracellular matrix. *J Biomech.* 2023;152:111593. DOI: [10.1016/j.jbiomech.2023.111593](https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2023.111593).
10. Velders M, Diel P. How sex hormones promote skeletal muscle regeneration. *Sports Med.* 2013;43(11):1089-100. DOI: [10.1007/s40279-013-0081-6](https://doi.org/10.1007/s40279-013-0081-6).
11. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women - clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):980-92. DOI: [10.1016/S2213-8587\(15\)00284-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3).
12. Barone B, Napolitano L, Abate M, Cirillo L, Reccia P, Passaro F, et al. The Role of Testosterone in the Elderly: What Do We Know? *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3535. DOI: [10.3390/ijms23073535](https://doi.org/10.3390/ijms23073535).
13. Edouard P, Reurink G, Mackey AL, Lieber RL, Pizzari T, Järvinen TAH, et al. Traumatic muscle injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):56. DOI: [10.1038/s41572-023-00469-8](https://doi.org/10.1038/s41572-023-00469-8).
14. Yoh K, Ikeda K, Horie K, Inoue S. Roles of Estrogen, Estrogen Receptors, and Estrogen-Related Receptors in Skeletal Muscle: Regulation of Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1853. DOI: [10.3390/ijms24031853](https://doi.org/10.3390/ijms24031853).
15. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;191:105375. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2019.105375](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105375).
16. Howard EE, Shankaran M, Evans WJ, Berryman CE, Margolis LM, Lieberman HR, et al. Effects of testosterone on mixed muscle protein synthesis and proteome dynamics during energy deficit. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):e3254-e3263. DOI: [10.1210/clinem/dgac295](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac295).
17. Reidy PT, Lindsay CC, McKenzie AI, Fry CS, Supiano MA, Marcus RL, et al. Aging-related effects of bed rest followed by eccentric exercise rehabilitation on skeletal muscle macrophages and insulin sensitivity. *Exp Gerontol.* 2018;107:37-49. DOI: [10.1016/j.exger.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.001).
18. Chazaud B. Inflammation and Skeletal Muscle Regeneration: Leave It to the Macrophages! *Trends Immunol.* 2020;41(6):481-492. DOI: [10.1016/j.it.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.04.006).
19. Bernard C, Zavoriti A, Pucelle Q, Chazaud B, Gondin J. Role of macrophages during skeletal muscle regeneration and hypertrophy: Implications for immunomodulatory strategies. *Physiol Rep.* 2022;10(19):e15480. DOI: [10.14814/phy2.15480](https://doi.org/10.14814/phy2.15480).
20. Wang X, Zhou L. The multifaceted role of macrophages in homeostatic and injured skeletal muscle. *Front Immunol.* 2023;14:1274816. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1274816](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1274816).
21. Boucher J, Gilbert K, Bowes S, Tessier PA. S100A9: An unusual suspect linking viral infection and inflammation. *J Immunol.* 2024;212(10):1523-1529. DOI: [10.4049/jimmunol.2300640](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300640).
22. Bresnick AR. S100 proteins as therapeutic targets. *Biophys Rev.* 2018;10(6):1617-1629. DOI: [10.1007/s12551-018-0471-y](https://doi.org/10.1007/s12551-018-0471-y).
23. Sreejit G, Flynn MC, Patil M, Krishnamurthy P, Murphy AJ, Nagareddy PR. S100 family proteins in inflammation and beyond. *Adv Clin Chem.* 2020;98:173-231. DOI: [10.1016/bs.acc.2020.02.006](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.02.006).
24. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. *Front Immunol.* 2018;8:1908. DOI: [10.3389/fimmu.2017.01908](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01908).
25. Kim JG, Sharma AR, Lee YH, Chatterjee S, Choi YJ, Rajvansh R, et al. Therapeutic Potential of Quercetin as an Antioxidant for Bone-Muscle-Tendon Regeneration and Aging. *Aging Dis.* 2024. DOI: [10.14336/AD.2024.0282](https://doi.org/10.14336/AD.2024.0282).
26. Sgrò P, Ceci R, Lista M, Patrizio F, Sabatini S, Felici F, et al. Quercetin Modulates IGF-I and IGF-II Levels After Eccentric Exercise-Induced Muscle-Damage: A Placebo-Controlled Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:745959. DOI: [10.3389/fendo.2021.745959](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745959).
27. Chen X, Liang D, Huang Z, Jia G, Zhao H, Liu G. Anti-fatigue effect of quercetin on enhancing muscle function and antioxidant capacity. *J Food Biochem.* 2021;45(11):e13968. DOI: [10.1111/jfbc.13968](https://doi.org/10.1111/jfbc.13968).

РОЛЬ МАКРОФАГІВ В РЕОРГАНІЗАЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ М'ЯЗІВ СТЕГНА ЩУРІВ ПРИ БЛОКУВАННІ СИНТЕЗУ ТЕСТОСТЕРОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Щецук Є. В., Левченко О. А., Шепітько В. І., Борута Н. В.

Резюме. Тестостерон – це важливий гормон, як для чоловіків так і для жінок, фізіологічні дії якого опосередковуються безпосередньо або через аромати зацію естрадіолу в організмі. Незважаючи на вирішальну роль тестостерону та високу циркулюючу концентрацію цього гормону порівняно з естрадіолом у жінок, досліджень його дії та наслідків дефіциту тестостерону мало. Спостережні дослідження показують, що тестостерон має сприятливі серцево-судинні ефекти, виміряні сурогатними результатами; однак зв'язок між ендogenousним тестостероном і ризиком серцево-судинних захворювань і загальною смертністю, особливо у літніх жінок, ще належить встановити. На сьогоднішній день доведено використання синтетичних аналогів гонадотропін-релізинг-гормону для регулювання синтезу статевих гормонів, так як вони мають потужніший вплив та більш стійкі у порівнянні з природнім гормоном. Дія антагоністів релізинг-гормону гонадотропоцитів гіпофізу призводить до пригнічення синтезу та виділення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, тобто не виникає такого різкого гормонального сплеску, як при введенні агоністів. Запалення яке виникає при використанні антагоністів тестостерону призводить до реорганізації м'язової тканини. Протягом цього процесу макрофаги виконують імунні та неімунні функції. Під час регенерації скелетних м'язів вони викликають запальну реакцію, виконуючи трофічну роль у м'язових і мезенхімальних стовбурових клітинах. Прозапальні макрофаги перетворюються на протизапальні, викликаючи вирішення запалення.

Макрофаги – це дуже універсальні клітини, які беруть участь як у розвитку, так і в усуненні запальних реакцій. Крім властивостей вродженого імунітету для боротьби з патогенами, макрофаги необхідні для відновлення тканин, під час якого вони приймають послідовний запальний статус. У той час як придбання деяких канонічних поляризованих запальних статусів *in vitro* (M1/M2) починає розумітися на молекулярному рівні, регулювання макрофагів *in vivo* мало досліджено. Імунометаболізм, зокрема, є новою областю, і більшість досліджень досі досліджували контроль поляризації макрофагів за допомогою установок *in vitro*. У цьому контексті регенерація скелетних м'язів є чудовою парадигмою для вивчення відновлення тканин, оскільки послідовні етапи запальної відповіді та відновлення тканин добре охарактеризовані.

Мета дослідження – шляхом аналізу літературних джерел, дослідити роль макрофагів в реорганізації сполучної тканини м'язів стегна щурів при блокуванні синтезу тестостерону.

Проведено моніторинг сучасних поглядів на проблематику питання ролі макрофагів в реорганізації сполучної тканини м'язів стегна щурів при блокуванні синтезу тестостерону за результатами аналізу медичної наукової літератури на основі базданих Scopus, Web of Science, Med Line, PubMed, NCBI за останні 10 років.

Аналіз наукових літературних джерел, встановив, що представлені дані щодо ролі макрофагів в реорганізації сполучної тканини м'язів стегна щурів при блокуванні синтезу тестостерону є актуальною і потребує більш детального дослідження. Недостатньо вивченими залишаються питання змін в поляризації макрофагів, з подальшою корекцією цього патологічного стану. Отож, відомості про етіологію, патогене та діагностику структури м'язів при блокуванні синтезу тестостерону, залишаються досить суперечливими та потребують подальшого дослідження згідно базових принципів доказової медицини.

Ключові слова: м'яз, запалення, тестостерон, макрофаг, M1/M2, CD68, CD136, білок S100, p 53, NFkB.

THE ROLE OF MACROPHAGES IN THE REORGANIZATION OF CONNECTIVE TISSUE OF RAT THIGH MUSCLES UNDER TESTOSTERONE SYNTHESIS BLOCKING (LITERATURE REVIEW)

Stetsuk Ye. V., Levchenko O. A., Shepitko V. I., Boruta N. V.

Abstract. Testosterone is an important hormone for both men and women, the physiological effects of which are mediated directly or through the aromatization of estradiol in the body. Despite the crucial role of testosterone and the high circulating concentration of this hormone compared to estradiol in women, there is little research on its action and the consequences of testosterone deficiency. Observational studies show that testosterone has favorable cardiovascular effects as measured by surrogate outcomes; however, the relationship between endogenous testosterone and the risk of cardiovascular disease and overall mortality, especially in older women, remains to be established. To date, synthetic analogs of gonadotropin-releasing hormone have been proven to regulate the synthesis of sex hormones, as they have a more potent effect and are more stable than the natural hormone. The action of pituitary gonadotropin-releasing hormone antagonists leads to inhibition of the synthesis and release of follicle-stimulating and luteinizing hormones, i.e., there is no such sharp hormonal surge as with the administration of agonists. The inflammation that occurs when using testosterone antagonists leads to the reorganization of muscle tissue. During this process, macrophages perform immune and non-immune functions. During skeletal muscle regeneration, they cause an inflammatory response, playing a trophic role in muscle and mesenchymal stem cells. Pro-inflammatory macrophages turn into anti-inflammatory macrophages, causing the resolution of inflammation.

Macrophages are very versatile cells that are involved in both the development and elimination of inflammatory reactions. In addition to their innate immunity properties to fight pathogens, macrophages are essential for tissue repair, during which they adopt a consistent inflammatory status. While the acquisition of some of the canonical polarized inflammatory states *in vitro* (M1/M2) is beginning to be understood at the molecular level, the regulation of macrophages *in vivo* is poorly understood. Immunometabolism, in particular, is a new field, and most studies so far have investigated the control of macrophage polarization using *in vitro* setups. In this context, skeletal muscle regeneration is an excellent paradigm for studying tissue repair, as the sequential steps of the inflammatory response and tissue repair are well characterized.

The aim of the study is to investigate the role of macrophages in the reorganization of connective tissue of rat thigh muscles in blocking testosterone synthesis by analyzing the literature.

We performed monitoring of modern views on the role of macrophages in the reorganization of connective tissue of rat thigh muscles in blocking testosterone synthesis based on the results of the analysis of medical scientific literature based on Scopus, Web of Science, Med Line, PubMed, NCBI databases for the last 10 years.

The analysis of scientific literature sources has established that the data presented on the role of macrophages in the reorganization of connective tissue of rat thigh muscles when blocking testosterone synthesis is relevant and requires more detailed research. The issues of changes in macrophage polarization, with subsequent correction of this pathological condition, remain insufficiently studied. Thus, information on the etiology, pathogenesis and diagnosis of muscle structure in testosterone synthesis blockade remains quite controversial and requires further investigation in accordance with the basic principles of evidence-based medicine.

Key words: muscle, inflammation, testosterone, macrophage, M1/M2, CD68, CD136, protein S100, p 53, NFkB.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Stetsuk Ye. V.: <https://orcid.org/0000-0002-4239-2618>^{ACDF}

Levchenko O. A.: <https://orcid.org/0000-0003-1068-5034>^{BD}

Shepitko V. I.: <https://orcid.org/0000-0001-5570-795X>^E

Boruta N. V.: <https://orcid.org/0000-0002-9262-8967>^C

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Levchenko Olga Anatoliivna / Левченко Ольга Анатоліївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380953836257 / Тел.: +380953836257

E-mail: olgalevchenko757@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 27.07.2024 / Стаття надійшла 27.07.2024 року
Accepted 21.11.2024 / Стаття прийнята до друку 21.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-140-145

UDC 796.015.6+572.023-055.2:612.015.3

Ustimenko Y. A., Mazur Iu. Iu.

POTENTIAL CORRELATION OF VASPIN EXPRESSION WITH RESISTANCE AND COMBINED EXERCISES IN WOMEN WITH THE METABOLIC SYNDROME

National University of Ukraine on Physical Education and Sport (Kyiv, Ukraine)

yustimenko@uni-sport.edu.ua

Metabolic syndrome is not only a cluster of symptoms that impair the quality of life, but also acts as a predictor of deadly diseases. The study of mechanisms for overcoming disease states associated with metabolic syndrome is aimed not only at the humanistic component, but also at reducing the financial burden on the global health system. One of the blood metabolites important in preventing the progress of cardiovascular disease and type 2 diabetes in the presence of excess body weight is vaspin.

The aim of the study to analyze and systematize the modern scientific literature on the world statistics of diseases that are part of the metabolic syndrome and to study the effect of various types of physical exertion on the expression of vaspin, which reduces the risks of development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes due to the positive effect on biomarkers of inflammatory reactions and energy metabolism in the body. The available modern scientific base on the issue of vaspin expression under the influence of various types of physical exertion does not currently give comprehensive answers what actualizes the emergence of new studies.

Key words: metabolic syndrome, vaspin, resistance exercises, combined exercises, type 2 diabetes, cardiovascular diseases.

Connection of publication with planned research works.

The work is an integral part of the research “The influence of endogenous and exogenous factors on the course of adaptive reactions of the body to physical ex-

ertion of varying intensity” (state registration number 012U108187).

Introduction.

Since 1988, when Gerald Reaven first formulated the metabolic syndrome as a cluster of health conditions that ultimately pose a deadly threat, its prevalence has