

**MODULATORY EFFECT OF CAFFEINE ON HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS IN RATS WITH DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY**

Oles Honchar Dnipro National University (Dnipro, Ukraine)

mukvichv@ukr.net

*Caffeine is one of the most widely used psychoactive substances in the world. The caffeine physiological effect has both positive and negative aspects of influence on a living organism, which depends primarily on the dosage, individual sensitivity and initial characteristics of the body condition. With each passing year, the level of cancer is only increasing. According to scientists and doctors, the global cancer mortality rate may reach 15.3 million deaths annually by 2040. Doxorubicin is one of the leading chemotherapeutic drugs for treating various types of cancer. Despite its positive effects on the body when treating cancer, doxorubicin has significant side effects. The aim of our study was to investigate the effect of caffeine on heart rate variability in an experimental model of doxorubicin cardiomyopathy in rats to identify its potential cardioprotective effect and the ability to regulate the autonomic nervous system. The studies had been performed on white sexually mature male rats of three groups during a month. An electrocardiogram (ECG) was recorded in male rats and the heart rate variability (HRV) parameters were evaluated under the Baevsky's Stress Index formula. The rats treated with doxorubicin showed a significant deterioration of the cardiovascular system, which was manifested in a significant increase or decrease in all HRV parameters studied by us and provided in this article. Male rats treated with caffeine in combination with doxorubicin showed a significant improvement in most HRV parameters, namely: HR, variation range, vegetative balance index, tension index, and coefficient of variation. Our HRV results indicate the possibility of using caffeine as a supportive agent to reduce the cardiotoxic side effects of chemotherapy in future clinical trials. They emphasize the importance of the HRV method in studying the effectiveness of therapeutic approaches and the autonomic nervous system regulation.*

**Key words:** toxicity, organism, stimulant effects, pharmacology, oxidative stress.

**Connection of the publication with planned research works.**

The work is a fragment of the research project «Physiological and biochemical mechanisms of ontogenetic development and adaptation to stress of different genesis» (state registration number 0119U100105) and the implementation of the tasks of the long-term development plan of the scientific direction «Biology and Health Care» of Oles Honchar Dnipro National University «Assessment of the degree of stress response of biosystems to external and internal influences» (state registration number 0122U000059).

**Introduction.**

Caffeine is one of the most common psychoactive substances in the world [1, 2]. This substance, classified as a purine alkaloid, has been the subject of numerous scientific studies to this day, and it still remains relevant. The physiological effect of caffeine includes both positive and negative aspects of its impact on a living organism, e.g. caffeine can increase blood pressure and heart rate, contribute to the risk of osteoporosis by removing calcium from the body, thus reducing bone density, increase stomach acidity, reduce sleep quality and disrupt deep sleep phases, which can lead to insomnia, anxiety, etc. At the same time, caffeine reduces fatigue by blocking adenosine receptors in the brain, improves concentration, reaction time and short-term memory, increases physical endurance and performance by stimulating the adrenaline release, promotes metabolism and thermogenesis, etc. [3] Thus, the manifestation of a particular effect of caffeine on a living organism depends primarily on the dosage, individual sensitivity, and initial characteristics of the body's state. Moderate consumption can have positive effects, while excessive consumption can lead to undesirable consequences [4, 5].

The physiological and pharmacological effects of caffeine are being studied in various fields of medicine, including cardiology, oncology, neurology, and others. The rate of cancer is increasing every year, and as of 2024, it is one of the world's major causes of death, surpassed only by cardiovascular disease. According to scientists and doctors, the global cancer mortality rate may reach 15.3 million deaths annually by 2040 [6]. Doxorubicin is one of the leading chemotherapeutic drugs for treating various types of cancer. Its mechanism of action is based on DNA damage to cancer cells, thus preventing their further growth and division [7]. Despite its positive effects on the body in treating cancer, doxorubicin has significant side effects. It is known to cause oxidative stress in cells [8], and is also characterized by cardiotoxicity, which manifests through destructive and dystrophic changes in the myocardium of animals and can result in heart failure, cardiomyopathy, or other cardiovascular diseases [9, 10]. Most researchers study the corrective effect of various substances in doxorubicin-induced cardiomyopathy to find potential cardioprotective mechanisms [11, 12]. We have a hypothesis that caffeine, due to its antioxidant properties, may have a positive effect in protecting the heart and heart muscle when administering doxorubicin.

**The aim of the study.**

To investigate the effect of caffeine on heart rate variability in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats to identify its potential cardioprotective effect and the ability to regulate the autonomic nervous system.

**Object and research methods.**

The rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg 1986) and the Regulations on the Use of Animals in Biomedical

Research, with reference to Directive 2010/63/EU of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes have been followed when conducting experimental studies and keeping rats. The experiments were approved by the Bioethics Committee of Oles Honchar Dnipro National University.

The experiments were carried out on white sexually mature male rats (according to the laboratory animal classification of Zapadniuk I.P.) [13] during a month. Healthy animals were randomly divided into three groups (12 animals in each group): Group I – control group of male rats in which saline (1 mg/kg) was administered via gastric gavage, Group II – group of male rats in which 1 mg/kg of doxorubicin was administered via gastric gavage, Group III – group of male rats in which caffeine (25 mg/kg per day) and doxorubicin (1 mg/kg) were administered intragastrically.

The rats in the experimental groups were quarantined according to all the regulations of zoohygiene before the experimental part of our work. Animals of the respective study groups were kept under standard maintenance conditions, manifested in sufficient temperature, light and humidity in the vivarium, as well as under the conditions of a normal food ration in terms of daily needs and unlimited drinking water.

An electrocardiogram (ECG) was recorded in male rats using needle electrodes (II standard lead). Recording and digital conversion of the ECG signal was performed on a «CARDIOLAB» electrocardiographic complex for a wide range of cardiological studies (HAI-MEDICA, Kharkiv, Ukraine). The duration of each ECG recording in rats was 1 minute. The heart rate variability (HRV) analysis parameters were evaluated under the Baevsky's Stress Index formula [14]. The values of the mean heart rate (HR), mode (Mo), mode amplitude (AMo), variation range (VR), coefficient of variation (CV), vegetative balance index (VBI), tension index (TI), as well as HRV time indices – RMSSD (root mean square of successive differences), pNN50 (percentage of NN intervals with a difference of > 50 ms) were determined.

Statistical processing of the results was performed using Statistica 6.0. The results are represented as  $M \pm m$ , where  $M$  is the arithmetic mean and  $m$  is the standard error of the mean. The results were processed by non-parametric statistical methods, with values at  $p \leq 0.05$  considered significant.

#### Research results and their discussion.

The method of heart rate variability (HRV) was used to study the peculiarities of caffeine effects in doxorubicin-induced cardiomyopathy in male rats. This approach allowed for a comprehensive assessment of the functional state of the organism, in particular, the analysis of the autonomic nervous system, being an important marker of adaptive responses and regulatory mechanisms of the cardiovascular system. Since the relevant method is a universal tool for studying the adaptive capabilities of the body, as well as has a high diagnostic and prognostic value, it is actively used in various scientific studies [15].

Having analyzed the heart rate, it should be noted that the control group males had a heart rate of  $456.33 \pm 4.25$  beats/min. The heart rate of males in the second group was by 9.2% significantly higher compared to males in the control group. On the contrary, after a month of daily caffeine intake in males with doxorubicin

administration, their heart rate was characterized by a downward trend compared with the results of males in the second group, but at the same time we observed that this indicator was approaching the results of the control group, although there was a tendency to a slight increase.

The value of one of the parameters of variational pulse oximetry, which is the value of the intervals between heartbeats, most often occurring in the maximum discharge of the R-R histogram in male rats of the control group, was  $456.25 \pm 10.11$  s. In males with doxorubicin-induced cardiomyopathy, this index was characterized by a significant increase by 1.2 times compared with males of the control group. However, the Mo index in males of the third group was characterized by a downward trend compared to males of the second group and an upward trend compared to males of the control group.

Among male rats of the control group, the percentage of the most frequently occurring cardiac intervals or the number of cardiac intervals (in % of the total number) corresponding to the mode range was  $82.34 \pm 12.23\%$ . A significant increase in the AMo index by 17.3% was observed in male rats of the second group compared to the index of males of the control group. Male rats of the third group were also characterized by a significant increase in the corresponding index by 13.6% compared to the results of males of the control group. Instead, a downward trend in AMo was observed in males treated with doxorubicin and caffeine compared to males treated with doxorubicin alone.

In male rats treated with doxorubicin, there was a significant decrease in the difference between the duration of the longest and shortest cardiac intervals by 42.23% compared to males of the control group. Males treated with caffeine in combination with doxorubicin showed a tendency to the variation range decrease relative to this indicator in males of the control group and a significant increase by 20.7% compared to the results of males treated with doxorubicin alone. We also analyzed the parameters associated with the parasympathetic activity of the autonomic nervous system, namely RMSSD and pNN50. The male rats of the control group demonstrated RMSSD, which is one of the key HRV time indices and reflects short-term changes in the intervals between consecutive heartbeats, at  $9.63 \pm 0.39$  ms. The corresponding indicator in doxorubicin-treated male rats was characterized by a significant decrease by 90.3% compared to the results of the control group males. This indicates a decrease in parasympathetic activity accompanied by an imbalance in autonomic nervous activity. It is also possible that it is the toxic effect of doxorubicin on the heart that contributes to the corresponding significant decrease in parasympathetic activity, which is reflected in the RMSSD. Meanwhile, a significant decrease in RMSSD, which reached  $5.31 \pm 0.34$  ms and was by 81.36% higher than in the control group, was also observed in male rats treated with doxorubicin and caffeine. At the same time, it was recorded that the corresponding result in male rats of the third group was characterized by a tendency to increase relative to this indicator in males of the second group. The corresponding dynamics of changes between the males of the groups studied by us was also observed in the pNN50 index. In male rats of

the second group, it underwent a significant decrease by 48.2% compared to the values in males of the control group. On the contrary, males treated with caffeine and doxorubicin were characterized by a tendency to increase this indicator relative to the values in males of the second group and a significant increase by 34.6% compared to the results of males of the control group.

The coefficient of variation in male rats of the control group was  $370.72 \pm 6.32\%$ . In doxorubicin-treated male rats, the corresponding indicator was sharply reduced by 31.6%. Instead, in male rats treated with caffeine together with doxorubicin, the coefficient of variation was recorded at  $383.3 \pm 5.21\%$ , which is quite close to the results of males in the control group and significantly higher by 36% compared to the values of males in the second group.

One of the important indicators in analyzing heart rate variability is the vegetative balance index (VBI), which reflects the adaptation of the cardiovascular system to changing conditions. In male rats of the control group, the HRV was  $6.07 \pm 0.40$  units. In male rats of the second group, a significant decrease by 7.6% was recorded compared to the values in the control group. Instead, in male rats of the third group, this indicator significantly increased by 21.4% compared to the results of males treated with doxorubicin. There was also a tendency to RVI increase, which was  $6.85 \pm 0.53$  units in males treated with caffeine together with doxorubicin compared to the results of male rats of the control group.

The tension index is an integral index that reflects the state of the autonomic nervous system and regulatory mechanisms. The male rats of the control group had a tension index of  $162.02 \pm 2.41$  units. In males of the second group, the TI value increased sharply to  $331.14 \pm 5.52$  units. Thus, we recorded the most significant increase in one of the HRV indices among male rats during our study, where the TI was by 104.4% higher compared to male rats of the control group. On the contrary, male rats treated with caffeine with doxorubicin were characterized by a significant decrease in TI by 24.4% compared to the results of male rats of the second group and a significant increase by 54.4% compared to the values of male rats of the control group.

Thus, the obtained results of VR in male rats of the second group may indicate activation of the sympathetic nervous system due to decreased cardiac output efficiency. Thus, by increasing the heart rate, the body tries to compensate for reduced tissue perfusion. However, the administration of caffeine together with doxorubicin to male rats significantly reduces this index compared to male rats of the second group. The corresponding dynamics of changes in the Mo index described above may indicate a violation of the autonomic heart regulation, and in case of doxorubicin-treated males, it may serve as a marker of disease progression. A significant increase in AMo in male rats of the second and third groups compared to males of the control group indicates a decrease in the overall heart rate variability and activation of the sympathetic nervous system. The sharp decrease in the variation range observed in male rats of the second group shows a decline in the adaptive capacity of their cardiovascular system and a manifestation of dysregulation of the autonomic nervous system and cardiac dysfunction. On the

contrary, caffeine administered together with doxorubicin significantly reduced the VR index compared to male rats of the second group.

RMSD and pNN50 in doxorubicin-treated male rats were characterized by a significant increase compared with the control group male rats, indicating a decrease in parasympathetic and an increase in sympathetic activity as a compensation for pathological heart changes. On the contrary, males treated with caffeine and doxorubicin showed a tendency to increase the corresponding indicators relative to the values of the control group male rats. A sharp decrease in the coefficient of variation in doxorubicin-treated male rats indicates a decrease in the overall heart rate variability due to impaired function of the autonomic nervous system. An increase in the coefficient of variation in male rats treated with caffeine together with doxorubicin indicates an improvement in adaptive capacity of the cardiovascular system, an increase in the parasympathetic nervous system activity, or a restoration of the balance between the sympathetic and parasympathetic nervous systems. In this case, the combination of caffeine and doxorubicin allowed us to obtain values of the coefficient of variation close to those of the male rats of the control group characterized by a significant increase compared to the corresponding values in the male rats of the second group, which may demonstrate an improvement in the state of the cardiovascular system or a decrease in the negative effects of disease or stress on a living organism. A probable VBI decrease was recorded due to a decrease in parasympathetic influence and predominance of the sympathetic nervous system in doxorubicin-treated male rats, which may indicate the beginning of the depletion of the body's adaptive reserves to a certain extent. In male rats treated with caffeine together with doxorubicin, we observed a significant VBI increase compared to male rats of the second group and a tendency to increase compared to male rats of the control group. Such manifestations in the VBI dynamics are observed due to unstable autonomic regulation occurring in the early stages of cardiomyopathy or during drug therapy, i.e. as a reaction to treatment. VBI is very informative – if it is increased, it can be considered as an improvement in the adaptive heart capacity, reduction of stress, or treatment effectiveness but if there is an excessive, atypical VBI increase, this may signal the presence of pathology, which will require further investigation. The tension index in doxorubicin-treated male rats is characterized by the highest values among all groups of rats and the maximum probable increase among all HRV parameters compared to male rats in the control group. The tension index –  $331.14 \pm 5.52$  in male rats of the second group indicates a strenuous work of the cardiovascular system due to the increased influence of the sympathetic nervous system, as a compensation for a decreased cardiac output, reducing the adaptive reserves of the heart. It is the change in TI that is one of the important markers of cardiac dysregulation. The corresponding dynamics in the TI change can be observed in many forms of cardiomyopathy. In some cases, the compensatory effect of the parasympathetic nervous system or the depletion of autonomic regulation is manifested against the background of medical therapy, which leads to a probable decrease in the TI values. We observed the corresponding dynamics of changes in TI

in male rats taking caffeine together with doxorubicin compared to male rats of the second group.

#### Conclusions.

The rats treated with doxorubicin showed a significant deterioration of the cardiovascular system, which was manifested in a significant increase or decrease in all HRV parameters studied by us and provided in this article. These changes may indicate the development of heart failure and myocardial hypertrophy, which is a typical manifestation of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Male rats treated with caffeine in combination with doxorubicin showed a significant improvement in most HRV parameters, namely: HR, variation range, vegetative balance index, tension index, and coefficient of variation. Thus, these changes in male rats of the third group demonstrate that caffeine can alleviate the negative effects of doxorubicin on the heart, improving its con-

tractile functions and reducing myocardial hypertrophy, which indicates a possible protective effect of caffeine on the cardiovascular system against doxorubicin-induced cardiotoxicity. Thus, our HRV results indicate the possibility of using caffeine as a supportive agent to reduce the cardiotoxic side effects of chemotherapy in future clinical trials. They emphasize the importance of the HRV method in studying the effectiveness of therapeutic approaches and regulation of the autonomic nervous system.

#### Prospects for further research.

Research should be aimed at studying both the potential therapeutic properties and dosage of caffeine and other similar compounds, which may affect strategies for monitoring and correcting the cardiovascular state of the body in clinical practice, not only in various types of cardiovascular diseases.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-433-441

УДК 616.127-008:547.857.4]:599.323.4

Муквич В. В., Севериновська О. В.

## МОДУЮЧИЙ ВПЛИВ КОФЕЇНУ НА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ЩУРІВ ІЗ ДОКСОРУБІЦИНОВОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара (м. Дніпро, Україна)

mukvichv@ukr.net

Однією з найпоширеніших психоактивних речовин у світі є кофеїн. Фізіологічний ефект кофеїну має в своєму арсеналі як позитивні, так і негативні аспекти впливу на живий організм, який залежить в першу чергу від дозування, індивідуальної чутливості та початкових характеристик стану організму. З кожним роком спостерігається лише підвищення рівня онкологічних захворювань. За прогнозами вчених та лікарів смертність від онкологічних захворювань у світі може сягати 15,3 мільйони смертей щороку до 2040 року. Доксорубіцин – є одним з провідних хіміотерапевтичних препаратів у лікуванні різних видів онкологічних захворювань. Попри свій позитивний вплив на організм при лікуванні онкологічних захворювань, доксорубіцин має значні побічні ефекти. Метою нашої роботи є дослідження впливу кофеїну на варіабельність серцевого ритму в умовах експериментальної моделі доксорубіцинової кардіоміопатії в щурів з метою виявлення його потенційного кардіопротекторного ефекту та можливостей регуляції автономної нервової системи. Досліди проводили на білих статевозрілих щурах самцях трьох груп протягом місяця. Реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) у самців щурів та оцінювали показники аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) за Р.М. Баєвським. У щурів, які отримували доксорубіцин, можна відзначити значне погіршення стану серцево-судинної системи, що проявлялось у ворогидному підвищенні чи зниженні всіх досліджених нами показників ВСР, які представлені в даній статті. У самців щурів, які отримували кофеїн разом з доксорубіцином простежували значне покращення більшості показників ВСР, а саме: ЧСС, ВР, ІВР, ІН та коефіцієнту варіації. Отримані нами результати ВСР вказують на можливість використання кофеїну як підтримуючого засобу для зниження кардіотоксичних ефектів хіміотерапії у майбутніх клінічних дослідженнях. Вони підкреслюють значущість методу ВСР у вивченні ефективності терапевтичних підходів і регуляції автономної нервової системи.

**Ключові слова:** токсичність, організм, вплив стимуляторів, фармакологія, оксидативний стрес.

#### Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР «Фізіолого-біохімічні механізми онтогенетичного розвитку та адаптації до стресу різного ґенезу» (номер державної реєстрації 0119U100105) та виконання завдань перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара «Оцінка ступеня стрес-реакції біосистем до зовнішніх і внутрішніх впливів» (номер державної реєстрації 0122U000059).

#### Вступ.

Однією з найпоширеніших психоактивних речовин у світі є кофеїн [1, 2]. Відповідна речовина, яка належить до класу алкалоїдів пуринового ряду є

предметом численних наукових досліджень й до сьогодні, не втрачаючи своєї актуальності. Оскільки фізіологічний ефект кофеїну має в своєму арсеналі як позитивні, так і негативні аспекти впливу на живий організм. Так, кофеїн може підвищувати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, сприяти ризику розвитку остеопорозу через виведення кальцію з організму, таким чином знижуючи щільність кісткової тканини, підвищувати кислотність шлунку, знижувати якість сну та порушувати фази глибокого сну, що може призвести до розвитку безсоння, тривожних станів, тощо. Поряд з цим кофеїн зменшує почуття втоми, оскільки блокує аденозинові рецептори в мозку, покращує концентрацію уваги, швидкість реакції та короточасну пам'ять, підвищує фізичну

виривальність і продуктивність, стимулюючи вивільнення адреналіну, сприяє підвищенню метаболізму і термогенезу, тощо [3]. Отже, прояв того чи іншого впливу кофеїну на живий організм залежить в першу чергу від дозування, індивідуальної чутливості та початкових характеристик стану організму. Помірне споживання може мати позитивні ефекти, надмірне ж – призвести до небажаних наслідків [4, 5].

Фізіологічні та фармакологічні ефекти кофеїну досліджуються в різних сферах медицини, а саме кардіології, онкології, неврології та інших. З кожним роком спостерігається лише підвищення рівня онкологічних захворювань, які станом на 2024 рік є однією з провідних причин смертності в світі, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. За прогнозами вчених та лікарів смертність від онкологічних захворювань у світі може сягати 15,3 мільйони смертей щороку до 2040 року [6]. Доксорубіцин – є одним з провідних хімотерапевтичних препаратів у лікуванні різних видів онкологічних захворювань. Механізм його дії ґрунтується на пошкодженні ДНК ракових клітин, перешкоджаючи таким чином їхньому подальшому росту та поділу [7]. Попри свій позитивний вплив на організм при лікуванні онкологічних захворювань, доксорубіцин має значні побічні ефекти. Відомо, що доксорубіцин здатний викликати оксидативний стрес у клітинах [8], а також характеризується кардіотоксичністю, що проявляється у вигляді деструктивно-дистрофічних змін у міокарді тварин та може призвести до розвитку серцевої недостатності, кардіоміопатії чи інших серцево-судинних захворювань [9, 10]. Більшість дослідників вивчають коригуючу дію різних речовин при доксорубіциновій кардіоміопатії задля пошуку механізмів кардіопротекції [11, 12]. Ми маємо гіпотезу, що кофеїн, завдяки своїм антиоксидантним властивостям, може проявляти позитивний ефект у захисті серця та серцевого м'яза при застосуванні доксорубіцину.

#### **Мета дослідження.**

Дослідження впливу кофеїну на варіабельність серцевого ритму в умовах експериментальної моделі доксорубіцинової кардіоміопатії в щурів з метою виявлення його потенційного кардіопротекторного ефекту та можливостей регуляції автономної нервової системи.

#### **Об'єкт і методи дослідження.**

Утримання щурів та експериментальні дослідження були проведені згідно правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург 1986) та «Положення про використання тварин в біомедичних дослідках», відповідно до Директиви 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей. Експерименти затверджені комісією з біоетики Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара.

Досліди проводили на білих статевозрілих щурах самця (за класифікацією лабораторних тварин Западнюка І.П.) [13] протягом місяця. Здорових тварин випадковим чином розподілили на III групи (по 12 особин в кожній): I – контрольна група самців щурів, яким за допомогою зонду в шлунок вводили фізіологічний розчин (1 мг/кг), II – група самців щурів, яким за допомогою зонду в шлунок вводили 1 мг/

кг доксорубіцину, III – група самців щурів, яким внутрішньошлунково вводили кофеїн (25 мг/кг на добу) та доксорубіцин (1 мг/кг).

Для щурів, які входили в досліджувані групи, перед початком проведення експериментальної частини нашої роботи проводили карантин відповідно до всіх правил зоогієни. Тварини відповідних досліджуваних груп перебували за стандартних умов утримання, які відображались у достатньому температурному режимі, освітленості та вологості в приміщенні віварію, а також за умов звичайного харчового раціону в розрахунку добової потреби та необмеженості у питній воді.

Електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували в самців щурів за допомогою голчатих електродів (II стандартне відведення). Запис та цифрове перетворення сигналу ЕКГ проводили на електрокардіографічному комплексі для проведення широкого спектру кардіологічних досліджень «КАРДІОЛАБ» (ХАІ-МЕДИКА, м. Харків, Україна). Тривалість кожного запису ЕКГ щурів – 1 хвилина. Оцінювали показники аналізу варіабельності серцевого ритму (BCP) за Р.М. Баєвським [14]. Визначали значення середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС), моду (Мо), амплітуду моди (АМо), варіаційний розмах (ВР), коефіцієнт варіації (КВ), індекс вегетативної рівноваги (ІВР), індекс напруги (ІН), а також часові показники BCP – RMSSD (середньоквадратичне відхилення), pNN50 (відсоток NN-інтервалів із різницею > 50 мс).

Статистичну обробку отриманих результатів виконано в програмі Statistica 6.0. Результати представлені у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє арифметичне,  $m$  – стандартна помилка середнього. Результати обробляти непараметричними статистичними методами, вірогідними вважали значення при  $p \leq 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

З метою дослідження особливостей впливу кофеїну в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії в самців щурів було використано метод варіабельності серцевого ритму (BCP). Цей підхід дозволив здійснити комплексну оцінку функціонального стану організму, зокрема аналіз діяльності автономної нервової системи, що є важливим маркером адаптаційних реакцій та регуляторних механізмів серцево-судинної системи. Оскільки відповідний метод є універсальним інструментом для вивчення адаптаційних можливостей організму, а також має високу діагностичну і прогностичну цінність, його активно використовують під час проведення різного роду наукових досліджень [15].

Проаналізувавши ЧСС слід відзначити, що у самців контрольної групи даний показник становив  $456,33 \pm 4,25$  уд/хв. У самців другої групи ЧСС була на 9,2% вірогідно вищою в порівнянні з самцями контрольної групи. Натомість після місячного щоденного вживання самцями кофеїну разом з доксорубіцином їхня ЧСС характеризувалась тенденцією до зниження в порівнянні з результатами самців другої групи, але в той самий час ми простежували наближення даного показника до результатів контрольної групи, хоча й при цьому проявлялась тенденція до незначного підвищення.

Показник одного з параметрів варіаційної пульсометрії, який являє собою значення інтервалів між серцевими скороченнями, які зустрічаються найчас-

тіше в максимальному розряді гістограми R-R у самців щурів контрольної групи становив  $456,25 \pm 10,11$  с. У самців з доксорубіциновою кардіоміопатією даний показник характеризувався вірогідним підвищенням у 1,2 рази в порівнянні з самцями контрольної групи. Однак показник Мо у самців третьої групи характеризувався тенденцією до зниження відносно самців другої групи та тенденцією до підвищення в порівнянні з самцями контрольної групи.

У самців щурів контрольної групи відсоток кардіоінтервалів, які найчастіше зустрічаються, або число кардіоінтервалів (у % від загального їх числа), що відповідають діапазону моди становить  $82,34 \pm 12,23\%$ . У самців щурів другої групи спостерігали вірогідне підвищення показника АМо на 17,3% у порівнянні з показником самців контрольної групи. Самці щурів третьої групи також характеризувались вірогідним підвищенням відповідного показника на 13,6% відносно результатів самців контрольної групи. Натомість тенденцію до зниження АМо простежували в самців, яким вводили доксорубіцин разом з кофеїном у порівнянні з самцями, яким вводили лише доксорубіцин.

У самців щурів, які отримували доксорубіцин спостерігали значне вірогідне зниження різниці між тривалістю найбільшого та найменшого кардіоінтервалів на 42,23% у порівнянні з самцями контрольної групи. Самці які отримували кофеїн разом з доксорубіцином відзначили тенденцію до зниження ВР відносно цього показника в самців контрольної групи та вірогідним його підвищенням на 20,7% у порівнянні з результатами самців, які отримували лише доксорубіцин. Також нами були проаналізовані показники, які пов'язані з парасимпатичною активністю автономної нервової системи, а саме RMSSD та pNN50. У самців щурів контрольної групи показник RMSSD, який є одним із ключових часових показників ВСР та є відображенням короткострокових змін в інтервалах між послідовними серцевими скороченнями становив  $9,63 \pm 0,39$  мс. Відповідний показник у самці щурів, які отримували доксорубіцин характеризувався вірогідним зниженням на 90,3% відносно результатів самців контрольної групи. Це свідчить про зменшення парасимпатичної активності, що супроводжується дисбалансом у вегетативній нервовій діяльності. Також не є виключенням, що саме токсичний вплив доксорубіцину на серце сприяє відповідному значному вірогідному зниженню парасимпатичної активності, що відображається на показниках RMSSD. Самці щурів, які отримували доксорубіцин разом з кофеїном теж відзначились вірогідним зниженням RMSSD, який становив  $5,31 \pm 0,34$  мс та був вище на 81,36% у порівнянні з результатами самців контрольної групи. При цьому було зафіксовано, що відповідний результат у самців третьої групи характеризувався тенденцією до збільшення відносно даного показника в самців другої групи. Відповідну динаміку змін між самцями досліджених нами груп мав і показник pNN50. У самців щурів другої групи він зазнав значного вірогідного зниження на 48,2% у порівнянні із значеннями в самців контрольної групи. Натомість самці, які отримували кофеїн та доксорубіцин характеризувались тенденцією до підвищення даного показника відносно значень у самців другої групи та вірогідним збіль-

шенням на 34,6% у порівнянні з результатами самців контрольної групи.

Коефіцієнт варіації в самців щурів контрольної групи становив  $370,72 \pm 6,32\%$ . У самців щурів, які отримували доксорубіцин відповідний показник зазнав різкого зниження на 31,6%. Натомість у самці щурів, які отримували кофеїн разом з доксорубіцином зафіксували коефіцієнт варіації –  $383,3 \pm 5,21\%$ , що є досить наближеним за значеннями до результатів самців контрольної групи та вірогідно вищим на 36%, порівняно до значень самців другої групи.

Один із важливих показників при аналізі варіабельності серцевого ритму – це індекс вегетативної рівноваги (IBP), що є відображенням адаптації серцево-судинної системи до змінних умов. У самців щурів контрольної групи IBP становив  $6,07 \pm 0,40$  ум.од. У самців другої групи зафіксували вірогідне зниження на 7,6% у порівнянні зі значеннями в самців контрольної групи. Натомість у самців щурів третьої групи даний показник вірогідно підвищився в порівнянні з результатами самців, які отримували доксорубіцин на 21,4%. Також відзначили тенденцію до підвищення показника IBP, який становив  $6,85 \pm 0,53$  ум.од. у самців, які отримували кофеїн разом з доксорубіцином відносно результатів самців щурів контрольної групи.

Індекс напруги – це інтегральний показник, який відображає стан вегетативної нервової системи та регуляторних механізмів. У самців контрольної групи показник ІН становив  $162,02 \pm 2,41$  ум.од. У самців другої групи значення ІН різко зросло до  $331,14 \pm 5,52$  ум.од. Таким чином, ми зафіксували найбільше вірогідне підвищення одного з показників ВСР серед самців щурів під час нашого дослідження, де ІН на 104,4% був вищим у порівнянні з самцями контрольної групи. Натомість самці щурів, які отримували кофеїн з доксорубіцином характеризувались вірогідним зниженням ІН на 24,4% відносно результатів самців другої групи та вірогідним підвищенням на 54,4% порівнюючи із значеннями самців контрольної групи.

Отже, отримані нами результати ЧСС у самців другої групи можуть свідчити про активацію симпатичної нервової системи за рахунок зниження ефективності серцевого викиду. Таким чином, підвищуючи ЧСС організм намагається компенсувати знижену перфузію тканин. Однак вживання самцями щурів кофеїну разом з доксорубіцином вірогідно знижує даний показник у порівнянні з самцями другої групи. Відповідна динаміка змін показника Мо, яка описана нами вище, може свідчити про порушення автономної регуляції серця, а у випадку самців, які отримували доксорубіцин, може слугувати маркером прогресування захворювання. Вірогідне збільшення АМо у самців щурів другої та третьої групи відносно самців контрольної групи свідчить про зниження загальної варіабельності серцевого ритму та активацію симпатичної нервової системи. Різне зменшення ВР у самців другої групи, яке ми зафіксували є свідченням зниженням адаптаційної здатності їхньої серцево-судинної системи та проявом порушення регуляції автономної нервової системи та серцевої дисфункції. Натомість кофеїн, який приймали щури разом з доксорубіцином вірогідно знизив показник ВР порівнюючи з самцями другої групи.

Показники RMSSD та рNN50 у самців щурів, які отримували доксорубіцин характеризувались вірогідним підвищенням якщо порівнювати з самцями контрольної групи, що свідчить про зниження парасимпатичної та зростання симпатичної активності, як компенсації при патологічних змінах серця. Натомість у самців які отримували кофеїн та доксорубіцин спостерігали тенденцію до підвищення відповідних показників відносно значень самців контрольної групи. Різке зниження коефіцієнту варіації у самців, які отримували доксорубіцин свідчить про зниження загальної варіабельності серцевого ритму через порушення функції автономної нервової системи. Підвищення коефіцієнту варіації в самців щурів, які отримували кофеїн разом з доксорубіцином свідчить про покращення стану адаптаційної здатності серцево-судинної системи, збільшення активності парасимпатичної ланки нервової регуляції, або ж відновлення балансу між симпатичною та парасимпатичною нервовою системою. У даному випадку, завдяки поєднанню кофеїну з доксорубіцином ми отримали значення коефіцієнту варіації наближені до значень самців контрольної групи, які характеризувались значним вірогідним підвищенням порівнюючи їх з відповідними показниками у самців другої групи, що може демонструвати покращення стану серцево-судинної системи або зниження негативного впливу хвороби чи стресу на живий організм. Вірогідне зниження IBP фіксується через зниження парасимпатичного впливу та превалювання симпатичної нервової системи в самців щурів, які отримували доксорубіцин, що може свідчити про початок виснаження в певній мірі адаптаційних резервів організму. У самців щурів, які отримували кофеїн разом з доксорубіцином зафіксували вірогідне збільшення показника IBP у порівнянні з самцями другої групи та тенденцію до підвищення відносно самців контрольної групи. Подібні прояви в динаміці показника IBP спостерігаються у зв'язку з нестабільною автономною регуляцією, що спостерігається на ранніх стадіях кардіоміопатії, або ж при медикаментозній терапії, тобто як реакція на лікування. Показник IBP є дуже інформативним, у випадку його підвищення та може розглядатися як покращення адаптаційної здатності серця, зниження стресу чи ефективності лікування. Якщо ж простежується надмірне, нетипове підвищення IBP, то це може сигналізувати про наявність патології, яка потребуватиме подальших досліджень причин її виникнення. Індекс напруги в самців, які приймали доксорубіцин характеризується найвищими показниками серед всіх груп щурів та максимальним вірогідним підвищенням

серед усіх показників ВСР у порівнянні з самцями контрольної групи. Індекс напруги –  $331,14 \pm 5,52$  у самців другої групи свідчить про напружену роботу серцево-судинної системи за рахунок посиленого впливу симпатичної нервової системи, як компенсація зниження серцевого викиду, що призводить до зниження адаптаційних резервів серця. Саме зміна ІН є одним із важливих маркерів прояву порушення регуляції серця. Відповідна динаміка в зміні показника ІН спостерігається при багатьох формах кардіоміопатій. У деяких випадках на тлі лікувальної терапії проявляється компенсаторна дія парасимпатичної нервової системи або ж виснаження автономної регуляції, що й призводить до вірогідного зниження значень ІН. Відповідну динаміку змін показника ІН ми простежували в самців щурів, які приймали кофеїн разом з доксорубіцином у порівнянні з самцями другої групи.

#### Висновки.

У щурів, які отримували доксорубіцин, можна відзначити значне погіршення стану серцево-судинної системи, що проявлялось у вірогідному підвищенні чи зниженні всіх досліджених нами показників ВСР, які представлені в даній статті. Відповідні зміни можуть свідчити про розвиток серцевої недостатності та гіпертрофію міокарду, що є типовим проявом кардіотоксичності, яка спричинена доксорубіцином. У самців щурів, які отримували кофеїн разом з доксорубіцином простежували значне покращення більшості показників ВСР, а саме: ЧСС, ВР, IBP, ІН та коефіцієнту варіації. Таким чином відповідні зміни в самців щурів третьої групи демонструють те, що кофеїн може зменшувати негативний вплив доксорубіцину на серце, покращуючи його скорочувальні функції та знижуючи гіпертрофію міокарду, що свідчить про можливий захисний ефект кофеїну на серцево-судинну систему в умовах кардіотоксичності, яка зумовлена доксорубіцином. Отже, отримані нами результати ВСР вказують на можливість використання кофеїну як підтримуючого засобу для зниження кардіотоксичних ефектів хіміотерапії у майбутніх клінічних дослідженнях. Вони підкреслюють значущість методу ВСР у вивченні ефективності терапевтичних підходів і регуляції автономної нервової системи.

#### Перспективи подальших досліджень.

Дослідження мають спрямовуватись на вивчення потенційних терапевтичних властивостей, а також дозування кофеїну та інших подібних сполук, що може вплинути на стратегії моніторингу та корекції серцево-судинного стану організму в клінічній практиці, не лише при різного роду захворюваннях ССС.

### References / Література

1. Israelsen IM, Westgate SJ, Kamp-Jensen C, Jensen RH, Eftekhari S. Effects of caffeine on intracranial pressure and pain perception in freely moving rats. *Headache*. 2023;63(9):1220-1231. DOI: [10.1111/head.14634](https://doi.org/10.1111/head.14634).
2. Bhardwaj I, Ansari AH, Rai SP, Singh S, Singh D. Molecular targets of caffeine in the central nervous system. *Prog Brain Res*. 2024;288:35-58. DOI: [10.1016/bs.pbr.2024.06.012](https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2024.06.012).
3. Song X, Singh M, Lee KE, Vinayagam R, Kang SG. Caffeine: A Multifunctional Efficacious Molecule with Diverse Health Implications and Emerging Delivery Systems. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12003. DOI: [10.3390/ijms252212003](https://doi.org/10.3390/ijms252212003).
4. Saimaiti A, Zhou DD, Li J, Xiong RG, Gan RY, Huang SY, et al. Dietary sources, health benefits, and risks of caffeine. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(29):9648-9666. DOI: [10.1080/10408398.2022.2074362](https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2074362).
5. Charles A. The role of caffeine in headache disorders. *Curr Opin Neurol*. 2024;37(3):289-294. DOI: [10.1097/WCO.0000000000001249](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001249).
6. Abu-Hashem AA, Hakami O, El-Shazly M, El-Nashar HAS, Yousif MNM. Caffeine and Purine Derivatives: A Comprehensive Review on the Chemistry, Biosynthetic Pathways, Synthesis-Related Reactions, Biomedical Prospectives and Clinical Applications. *Chem Biodivers*. 2024;21(7):e202400050. DOI: [10.1002/cbdv.202400050](https://doi.org/10.1002/cbdv.202400050).
7. Prathumsap N, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of doxorubicin on the heart: From molecular mechanisms to intervention strategies. *Eur J Pharmacol*. 2020;866:172818. DOI: [10.1016/j.ejphar.2019.172818](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172818).

8. Linnyk OO, Drevytska TI, Tarasova KV, Portnichenko HV, Dosenko Vle, Mankovska IM. Porushennia skorotlyvoi aktyvnosti kardiomiotsytiv za dii doksorubitsynu. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2016;62(6):65-71. [in Ukrainian].
9. Dolbanosova RV, Koliienko KO. Hipertrofichna kardiomiopatiia u dribnykh domashnikh tvaryn. Problema ta yii vyrishennia. *Visnyk Sumskoho natsionalnoho ahrarynoho universytetu*. 2022;4(59):17-23. [in Ukrainian].
10. Kondratyshyn AR, Kurii AA, Koval DB, Yuryk YaI. Klasyfikatsii kardiomiopatii: suchasnyi stan pytannia. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2021;4:12-20. [in Ukrainian].
11. Nychyporenko IV, Khudenko NV, Paziuk LM, Yushko LO, Samatska VV. Korehuiucha diia nanochastynok dioksydu tseriiu v umovakh okysnoho stresu, pry tamannoho doksorubitsyn-indukovanii kardiomiopatii u shchuriv. *Molodyi vchenyi*. 2019;1(65):1-7. DOI: [10.32839/2304-5809/2019-1-65-1](https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-1-65-1). [in Ukrainian].
12. Chen Y, Shi S, Dai Y. Research progress of therapeutic drugs for doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113903. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113903](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113903).
13. Zapadnjuk IP, Zapadnjuk EA, Zaharija EA. Laboratornye zhivotnye: razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v jeksperimente. Kiiiv: Vishha shkola; 1983. 383 s. [in Ukrainian].
14. Lisun YuB, Uhlev YeI. Variabelnist sertsevoho rytmu, vykorystannia ta metody analizu. Bil, zneboleennia ta intensyvna terapiia. 2020;4:83-89. DOI: [10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220693](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693). [in Ukrainian].
15. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770. DOI: [10.2174/1573403X16999201231203854](https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854).

## МОДУЮЧИЙ ВПЛИВ КОФЕЇНУ НА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ЩУРІВ ІЗ ДОКСОРУБІЦИНОВОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

Муквич В. В., Севериновська О. В.

**Резюме.** Кофеїн залишається актуальним об'єктом сучасних наукових досліджень через його багатогранний вплив на живий організм. З кожним роком спостерігається лише підвищення рівня онкологічних захворювань, які станом на 2024 рік є однією з провідних причин смертності в світі, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Доксорубіцин – є одним з провідних хіміотерапевтичних препаратів у лікуванні різних видів онкологічних захворювань. Попри свій позитивний вплив на організм при лікуванні онкологічних захворювань, доксорубіцин має значні побічні ефекти, а також характеризується кардіотоксичністю, що проявляється у вигляді деструктивно-дистрофічних змін у міокарді, що може призвести до розвитку серцевої недостатності, кардіоміопатії чи інших серцево-судинних захворювань. Досліди проводили на білих статево-зрілих самцях щурів трьох груп. Електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували в самців щурів на електрокардіографічному комплексі для проведення широкого спектру кардіологічних досліджень «КАРДІОЛАБ» (ХАІ-МЕДИКА, м. Харків, Україна). У щурів, які отримували доксорубіцин, можна відзначити значне погіршення стану серцево-судинної системи, що проявлялось у вірогідному підвищенні чи зниженні всіх досліджених нами показників ВСР, які представлені в даній статті. Відповідні зміни можуть свідчити про розвиток серцевої недостатності та гіпертрофію міокарду, що є типовим проявом кардіотоксичності, яка спричинена доксорубіцином. У самців щурів, які отримували кофеїн разом з доксорубіцином простежували значне покращення більшості показників ВСР, а саме: ЧСС, ВР, ІВР, ІН та коефіцієнту варіації. Таким чином відповідні зміни в самців щурів третьої групи демонструють те, що кофеїн може полегшувати негативний вплив доксорубіцину на серце, покращуючи його скорочувальні функції та знижуючи гіпертрофію міокарду, що свідчить про можливий захисний ефект кофеїну на серцево-судинну систему в умовах кардіотоксичності, яка зумовлена доксорубіцином. Отже, отримані нами результати ВСР вказують на можливість використання кофеїну як підтримуючого засобу для зниження кардіотоксичних ефектів хіміотерапії у майбутніх клінічних дослідженнях.

**Ключові слова:** токсичність, організм, вплив стимуляторів, фармакологія, оксидативний стрес.

## MODULATORY EFFECT OF CAFFEINE ON HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS IN RATS WITH DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Mukvych V. V., Sevrynovska O. V.

**Abstract.** The caffeine remains a relevant object of modern scientific research due to its multifaceted effects on the living organism. The rate of cancer is increasing every year, and as of 2024, it is one of the world's major causes of death, surpassed only by cardiovascular disease. Doxorubicin is one of the leading chemotherapy drugs in various types of cancer treatment. Despite its positive effect on the body when treating cancer, doxorubicin has significant side effects and is also characterized by cardiotoxicity, manifested by destructive and dystrophic myocardial changes, which can result in heart failure, cardiomyopathy or other cardiovascular diseases. The experiments involved white sexually mature male rats of three groups. The electrocardiogram (ECG) was recorded in male rats using a "CARDIOLAB" electrocardiographic complex for a wide range of cardiological studies (HAI-MEDICA, Kharkiv, Ukraine). The rats treated with doxorubicin showed a significant deterioration of the cardiovascular system, which was manifested in a significant increase or decrease in all HRV parameters studied by us and provided in this article. These changes may indicate the development of heart failure and myocardial hypertrophy, which is a typical manifestation of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Male rats treated with caffeine in combination with doxorubicin showed a significant improvement in most HRV parameters, namely: HR, variation range, autonomic balance index, tension index, and coefficient of variation. Thus, these changes in male rats of the third group demonstrate that caffeine can alleviate the negative effects of doxorubicin on the heart, improving its contractile functions and reducing myocardial hypertrophy, which indicates a possible protective effect of caffeine on the cardiovascular system against doxorubicin-induced cardiotoxicity. Thus, our HRV results indicate the possibility of using caffeine as a supportive agent to reduce the cardiotoxic side effects of chemotherapy in future clinical trials.

**Key words:** toxicity, organism, impact of stimulants, pharmacology, oxidative stress.

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

Mukvych V. V.: <https://orcid.org/0000-0002-9180-5589> <sup>ABCDE</sup>  
Severynovska O. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0002-1237> <sup>ACEF</sup>

**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

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

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Mukvych Viktoriia Volodymyrivna / Муквич Вікторія Володимирівна  
Oles Honchar Dnipro National University / Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара  
Ukraine, 49010, Dnipro 72 Gagarin Avenue / Адреса: Україна, 49010, м. Дніпро, проспект Гагаріна 72  
Tel.: +380975664451 / Тел.: +380975664451  
E-mail: [mukvichv@ukr.net](mailto:mukvichv@ukr.net)

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 10.29254/2077-4214-2024-4-175-441-450

UDC 616.65-002.2-06.616.697

**Nikitin O. D., Pasechnikov S. P., Golovko S. V., Hrytsai V. S., Samchuk P. O., Yasynetskyi M. O.**

**EVALUATION OF SEXUAL AND REPRODUCTIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS/CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME**

**Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)**

[o.nikitin@i.ua](mailto:o.nikitin@i.ua)

*In recent years, researchers have paid considerable attention to the study of chronic pelvic pain syndrome and its impact on male infertility. Although the exact mechanisms of this relationship are not yet fully understood, it is known that CPPS negatively affects sperm counts. Possible causes include inflammatory processes in the male genitalia, metabolic syndrome, chronic inflammatory bowel disease, human papillomavirus (HPV) infection, and autoimmune disorders. The authors of the article evaluated the quality of life and spermogram results before treatment and after 6 months of therapy in 42 patients diagnosed with chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS). The combination therapy included drugs based on L-arginine, L-glutamine, L-carnitine, Vitamins C and E, and Serenoa repens extract. The results of the study show that in the group of patients, oligozoospermia of various degrees was observed with a high degree of confidence before treatment. After 6 months of treatment, normozoospermia was observed, and patients experienced significant pain relief, as well as a significant improvement in erectile and reproductive function. The proportion of patients with severe dysfunction decreased from 28.6% to 7.1%. Improvement in the SHIM score correlates with an overall reduction in pain and improved quality of life, which other instruments, including the NIH-CPSI, have also noted.*

**Key words:** chronic prostatitis, symptom of chronic pelvic pain, pharmacotherapy, spermogram, erectile function, reproductive function.

**Connection of the publication with planned research works.**

The study was carried out in accordance with the research plan of the Department of Urology of the Bogomolets National Medical University "Development of personalised approaches to upper urinary tract stenting in minimally invasive treatment of ureterolithiasis" (state registration number 0122U000489).

**Introduction.**

Chronic pelvic pain syndrome (CPPS) is one of the most common diseases in urology and gynecology, but it is still poorly understood. Chronic prostatitis (CP) and CFS are more commonly diagnosed in men under the age of 50 and are one of the main reasons for visiting urologists in this group. The incidence of symptoms associated with chronic prostatitis can reach 35-50% over the course of a lifetime, which is comparable in prevalence to diabetes and coronary heart disease [1]. In case of uro-gynecological diseases, pathology of the gastrointestinal tract, musculoskeletal system or nervous sys-

tem disorders, CPPS may be observed. Symptoms of CP/ CPPS are the result of the interaction between psychological factors and dysfunction of the immune, neurological and endocrine systems.

In recent years, researchers have paid considerable attention to the study of chronic pelvic pain syndrome and its impact on male infertility. Although the exact mechanisms of this relationship have not yet been fully elucidated, it is known that CPPS negatively affects sperm counts. Possible causes include inflammatory processes in the male genitalia, metabolic syndrome, chronic inflammatory bowel disease, human papillomavirus (HPV) infection, and autoimmune disorders [1].

Recent studies have shown that immune mediators, including interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and immunoglobulins, have been found in elevated amounts in the prostate secretion and ejaculate of men with this pathology. In addition, autoreactive T cells specific to prostate antigens are identified in patients with BPH [2]. Researchers suggest