

were used as informative indicators. Chi-square tests were applied to compare categorical variables. Qualitative features of the diagnostic test such as sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, overall diagnostic accuracy, and Youden's index were used to estimate the cutoff point for ScrFG and ScrGGT indices.

Results. A statistically significant correlation between real fasting glucose and ScrFG index obtained as a result of laboratory examination was obtained in both groups (training group; $r=0.52$; $p<0.001$) (control group; $r=0.41$; $p<0.001$). Similarly, there was statistically significant correlation ($p<0.001$ in all cases) between the real HbA1c and ScrHbA1 in training group ($n=91$; $r=0.5462$), as in control group also ($n=91$; $r=0.51$) consequently. The ScrFG and ScrGGT indexes values in the training group and in the control group were significantly higher ($p<0.001$ in both cases) in individuals with impaired glucose metabolism (Diabetes + Prediabetes) than in individuals without normal glucose metabolism. The values of the ScrFG and Scr GGT indexes did not significantly differ when comparing individuals with normal glucose metabolism (or impaired glucose metabolism) in training group and in control group ($p<0.05$).

Conclusions. The values of the new indicators we proposed were correlated with real fasting glucose and real glucose tolerance test results. The use of a cut-off point for ScrFG – 125 mg/dl allowed to detect 100% of DM patients, 67.4% of prediabetes, and 83% of individuals with normal carbohydrate metabolism and for ScrGGT cut-off point 145 mg/dl allows to identify 100% of patients with diabetes mellitus, 67.4% of prediabetes cases and requires examination of 15% persons without carbohydrate metabolism disorders. New indicators of fasting glucose and glucose tolerance test indices will be presented in the form of an electronic calculator.

Key words: estimated value for screening fasting glucose and glucose tolerance test indexes, prediabetes, diabetes mellitus, questionnaires, screening.

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

Mirzazade V. A.: <https://orcid.org/0000-0003-3477-0882> ^{CEF}

Aliyeva A. Z.: <https://orcid.org/0000-0002-8764-3628> ^{ABD}

Sultanova S. S.: <http://orcid.org/0000-0001-6497-8129> ^{CE}

Guseynova N. N.: <https://orcid.org/0000-0002-6393-3807> ^E

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

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

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Aliyeva Aygun Zalmikhan kizi / Алієва Айгюн Залимхан кизи

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev / Азербайджанський державний інститут удосконалення лікарів ім. А.Алієва

Azerbaijan, AZ1012, Baku, 3165 Tbilisi Avenue / Адреса: Азербайджан, AZ1012, м. Баку, Тбіліський проспект 3165

Tel: +994557621780 / Тел.: +994557621780

E-mail: Statya2021@mail.ru

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 27.10.2024 / Стаття надійшла 27.10.2024 року

Accepted 03.03.2025 / Стаття прийнята до друку 03.03.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-251-260

UDC 615.24:612.172-074:616.127-092.9:599.323.4

Mukvych V. V., Severynovska O. V.

CAFFEINE EFFECT ON ECHOCARDIOGRAPHY PARAMETERS IN RATS WITH DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHYS

Oles Honchar Dnipro National University (Dnipro city, Ukraine)

mukvichv@ukr.net

Cancer remains one of the leading causes of death worldwide and in Ukraine, second only to cardiovascular disease. By 2025, the number of new cases of cancer may increase by 77%, translating to over 35 million diagnosed cases per year. Doxorubicin is a key chemotherapeutic agent used to treat various types of cancer. Its mechanism of action involves intercalating into DNA, inhibiting topoisomerase II, and inducing oxidative stress in tumor cells. However, one of the most promising areas of research is the study of the caffeine effect on the cardiovascular system in the context of doxorubicin-induced cardiomyopathy (DICM). The aim of the study is to investigate the caffeine effect on echocardiographic parameters in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy in female rats to explore its potential cardioprotective effect and its role in regulating the autonomic nervous system. The study involved 36 white sexually mature female rats, which were randomly divided into three groups (12 animals per group): Group I – control group of female rats receiving saline (1 mg/kg) via gastric gavage, Group II – group of female rats treated with 1 mg/kg of doxorubicin via gastric gavage, Group III – group of female rats treated with caffeine (25

mg/kg per day) and doxorubicin (1 mg/kg) administered intragastrically. Echocardiography was performed using the MyLab Gamma ultrasound system by Esaote with a linear transducer (SL 3235). The results indicate that doxorubicin causes the DICM development, while caffeine exerts a pronounced cardioprotective effect, preventing the deterioration of heart function. These findings may be of significant value for future studies exploring the use of caffeine and its derivatives for myocardial protection during doxorubicin-based chemotherapy.

Key words: cardiotoxicity, oxidative stress, organism, cardiovascular diseases, effect of stimulants, pharmacology.

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 No. 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 No. 0122U000059).

Introduction.

Cancer remains one of the leading causes of death worldwide and in Ukraine, second only to cardiovascular disease. Lung cancer, liver cancer, stomach cancer, colon cancer, and breast cancer are among the most common types of cancer. According to the WHO, doctors and scientists, the global cancer mortality rate may reach 15.3 million deaths annually by 2040 [1]. By 2025, the number of new cases of cancer may increase by 77%, translating to over 35 million diagnosed cases per year. In Ukraine, an average of about 80,000 Ukrainians die of cancer every year, and the total number of cancer patients in the country exceeds 1 million [2].

Doxorubicin is one of the leading chemotherapeutic agents for treating various types of cancer. Its mechanism of action involves intercalating into DNA, inhibiting topoisomerase II, and inducing oxidative stress in tumor cells [3, 4, 5, 6]. However, the cardiotoxicity associated with doxorubicin presents a significant clinical challenge, as it can lead to the development of doxorubicin-induced cardiomyopathy (DICM). This condition is characterized by progressive left ventricular dilation, reduced contractility, and eventual heart failure [7, 8, 9, 10].

One of the promising areas of research is the study of the caffeine effect on the cardiovascular system in the context of DICM. Caffeine, a purine alkaloid, works by blocking adenosine receptors, thereby modulating the tone of the sympathetic nervous system. Additionally, it can influence intracellular calcium levels, which play a crucial role in cardiac contraction [11, 12]. The overall effects of caffeine on the body remain a topic of ongoing debate, as its mechanism of action is complex and encompasses both potentially beneficial and harmful effects. As a result, caffeine continues to be the subject of numerous studies and remains a relevant area of research.

Searching for mechanisms of cardioprotection, many researchers focus on the corrective effects of various substances in doxorubicin-induced cardiomyopathy [13, 14]. Our hypothesis is that, due to its antioxidant properties, caffeine may offer a protective effect on the heart and myocardium during doxorubicin treatment.

The aim of the study.

To investigate the effects of caffeine on echocardiographic parameters in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy in female rats, with the goal of identifying its potential cardioprotective effects and its ability to regulate the autonomic nervous system.

Object and research methods.

The experimental studies and animal care adhered to the guidelines set forth in 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, in accordance with Directive 2010/63/EU of September 22, 2010, on the protection of animals used for scientific purposes. The experiments were approved by the Bioethics Committee of Oles Honchar Dnipro National University.

The experiments were carried out on 36 white sexually mature female rats (classified according to Zapadniuk I.P.) [15] over a period of one month. Healthy animals were randomly divided into three groups (12 animals per group): Group I – control group of female rats receiving saline (1 mg/kg) via gastric gavage, Group II – group of female rats treated with 1 mg/kg of doxorubicin via gastric gavage, Group III – group of female rats treated with caffeine (25 mg/kg per day) and doxorubicin (1 mg/kg) administered intragastrically.

The rats in the experimental groups were quarantined in accordance with all zoohygiene regulations prior to the experimental phase of the study. Animals of the respective study groups were kept under standard maintenance conditions, which included adequate temperature, lighting, and humidity in the vivarium. They were provided with a normal diet meeting daily nutritional requirements, along with unlimited access to drinking water.

Echocardiography was performed using the MyLab Gamma ultrasound system by Esaote with a linear transducer (SL 3235). Inhalation anesthesia using isoflurane vapor (Laboratorios Karizoo, Spain) was used to reduce the motor activity of animals. The systolic and diastolic dimensions and volumes of the ventricles, as well as the systolic and diastolic thicknesses of the posterior ventricular wall and interventricular septum, were measured. Additionally, the diastolic diameters of the aorta, pulmonary artery, and atria were recorded, and the ejection fraction and stroke volume of the left ventricle were calculated.

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

Research results and their discussion.

This study assessed echocardiographic parameters in female rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy under caffeine exposure. The primary criteria for analysis were cardiac morphometric and functional parameters, which enabled the evaluation of the degree of structural and functional changes in the heart muscle.

In echocardiography, the ascending aorta diameter (Ao) is a crucial parameter for assessing aortic health and diagnosing potential pathologies. In the female rats of the control group, this index was 2.58 ± 0.37 mm, serving as the reference value for comparison. As shown in **table**, the Ao index in female rats of the second and third groups displayed similar values, with a significant 1.1-fold increase compared to the control group.

After analyzing the value of the pulmonary artery diameter (La), which is a reflection of the state of the right ventricle and pulmonary circulation a significant 1.2-fold increase in this measurement was observed in female rats from groups II and III, compared to those in the control group.

The thickness of the interventricular septum in diastole (IVSD), measured during the phase of cardiac relaxation in female rats of the control group, was 1.66 ± 0.22 mm. Females in the second group showed an upward trend in this parameter, while those in the third group exhibited a downward trend compared to the control group. Notably, the IVSD index in female rats treated with caffeine and doxorubicin for one month showed a significant decrease, by 1.1-fold, compared to the values observed in the second group. The thickness of the interventricular septum in systole (IVSS), measured during the phase of cardiac contraction, remained largely unchanged across all three groups, ranging from 2.20 to 2.26 mm, suggesting stable contractile function of the heart at this stage. The thickness of the left ventricular posterior wall in diastole (LVPWD), during cardiac relaxation, was 1.67 ± 0.22 mm in females of the control group. In female rats treated with doxorubicin for one month, the index of LVPWD was significantly increased, showing a 1.2-fold rise compared to the control group values. In females of the third group, a significant 1.2-fold decrease in LVPWD was observed compared to the second group. The thickness of the left ventricular posterior wall in systole (LVPWS), measured during cardiac contraction, followed a similar trend of changes as LVPWD index. Doxorubicin treatment led to a significant 1.1-fold increase in LVPWS compared to the control group. However, in female rats treated with both doxorubicin and caffeine for one month, a significant 1.1-fold decrease in LVPWS was recorded compared to the second group.

The left ventricular diameter during cardiac relaxation (LVd) and during cardiac contraction (LVc) did not show significant changes in any of the female rat groups. A slight tendency toward an increase in LVd was observed in females of the second group, while a tendency toward a decrease was seen in females of the third group, with their values eventually matching those of the control group. The LVc index exhibited

a gradual increase in values in both the second and third groups, compared to the control group females.

The left atrial diameter (LA) in female rats treated with doxorubicin for one month showed a slight increase compared to the control group. A tendency toward a decrease in this parameter was observed in female rats of the third group, relative to the corresponding values in the second group.

Ejection fraction (EF) is a key indicator of left ventricular contractility. In female rats of the control group, the EF was $67.25 \pm 5.58\%$. In contrast, the EF in female rats treated with doxorubicin for one month significantly decreased, dropping by 1.7-fold compared to the control group. Additionally, female rats of the third group showed a significant 1.7-fold decrease in EF compared to those in the second group.

The contraction fraction (CF) is a parameter that reflects the degree of left ventricular (LV) contraction during systole relative to its diameter in diastole. CF, along with ejection fraction (EF), is used to assess LV systolic function. In female rats of the control group, the CF value was $34.42 \pm 2.27\%$. Female rats of the second group showed a significant decrease in CF, dropping by 1.6-fold compared to the control group. In female rats of the third group, a significant 1.6-fold increase in CF was observed relative to those treated with doxorubicin for one month.

End-diastolic volume (EDV) refers to the volume of blood in the left ventricle (LV) at the end of diastole, just before heart contraction begins. Female rats treated with doxorubicin for one month exhibited a significant 1.6-fold decrease in EDV compared to the control group, where the corresponding value was 0.39 ± 0.09 ml. In female rats of the third group, a significant 1.5-fold increase in EDV was observed relative to the second group, with values approaching those of the control group. End-systolic volume (ESV), which is the volume of blood remaining in the LV after contraction, was 0.12 ± 0.04 ml in the control group. Female rats of the

Table – Echocardiographic parameters of female rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy (M±m)

Echocardiographic parameters/units of measurement	I group of female rats	II group of female rats	III group of female rats
Ao (mm)	2,58±0,37	2,91±0,21 *	2,90±0,24 *
Pa (mm)	2,47±0,31	3,02±0,29 *	3,05±0,34 *
IVSD (mm)	1,66±0,22	1,73±0,13	1,55±0,12 #
IVSS (mm)	2,20±0,44	2,25±0,09	2,26±0,24
LVPWD (mm)	1,67±0,22	1,92±0,25 *	1,65±0,10 #
LVPWS (mm)	2,18±0,33	2,45±0,29 *	2,19±0,19 #
LVd (mm)	5,20±0,76	5,48±0,31	5,20±0,53
LVc (mm)	3,26±0,81	3,40±0,38	3,43±0,51
LA (mm)	3,73±0,38	3,88±0,38	3,78±0,18
EF (%)	67,25±5,58	40,42±2,61 *	70,75±4,09 #
CF (%)	34,42±2,27	21,58±1,31 *	34,75±2,49 #
EDV (ml)	0,39±0,09	0,24±0,02*	0,36±0,02 #
ESV (ml)	0,12±0,04	0,23±0,05 *	0,12±0,03 #
SV (ml)	0,27±0,04	0,15±0,02 *	0,27±0,07 #

Notes: * – probability relative to the indicators of group I female rats, at $p < 0.05$; # – probability relative to the indicators of group II female rats, at $p < 0.05$.

second group showed a significant 1.9-fold increase in ESV compared to the control group. In contrast, female rats treated with caffeine alongside doxorubicin showed a significant 1.9-fold decrease in ESV compared to the values observed in the second group. As a result, the ESV index in the third group was similar to that of the control group. Stroke volume (SV), which represents the amount of blood the left ventricle ejects per contraction, reflects the efficiency of cardiac output and LV pumping function. In the control group, stroke volume was 0.27 ± 0.04 ml. Female rats of the second group exhibited a significant 1.5-fold decrease in stroke volume compared to the control group. However, in the third group, stroke volume significantly increased by 1.5-fold relative to the second group, reaching values comparable to those of the control group.

Our findings of a significant increase in the ascending aorta (Ao) diameter in females of the second and third groups suggest a potential effect of doxorubicin on Ao size. Furthermore, the monthly caffeine intake in female rats, when combined with doxorubicin, does not appear to mitigate the drug's impact on the heart. The increase in pulmonary artery (Pa) diameter in females of the second group indicates elevated pressure in the pulmonary circulation, likely caused by pulmonary hypertension resulting from the toxic effects of doxorubicin. This could lead to right ventricular overload and changes in the pulmonary vessels, possibly due to endothelial dysfunction induced by chemotherapy. Despite the combination of doxorubicin and caffeine in the third group, the analysis of Pa values shows that doxorubicin continues to affect the pulmonary vasculature, with caffeine offering no protection against the expansion of Pa diameter. It is well established that doxorubicin can induce early hypertrophy or remodeling of the interventricular septum, a trend we observed through a tendency for an increased IVSD index in females of the second group compared to the control group. Since doxorubicin can lead to initial structural changes in the interventricular septum that may potentially progress, the significant decrease in the IVSD index observed in females of the third group suggests a potential protective effect of caffeine on the heart muscle. Given that the contractile function of the IVSS showed no significant changes during the study, we can infer that the heart is still able to manage the associated load. Doxorubicin significantly increased the thickness of both LVPWD and LVPWS in female rats, reflecting its impact on the heart's contractile properties and inducing myocardial hypertrophy, an early indicator of cardiotoxicity. However, in female rats of the third group, the values of LVPWD and LVPWS significantly decreased compared to those in the second group, approaching those of the control group. This suggests a potential cardioprotective effect of caffeine. Additionally, doxorubicin caused a slight increase in both LVd and LVc diameters in female rats of the second group, which could indicate early signs of left ventricular dilatation or impaired function, or a reduction in contractile ability. The cardioprotective effect of caffeine was manifested by a decrease in LV diameter in female rats of the third group. However, caffeine did not appear to affect the contractile function of the heart at this stage in the female rats of the third group, as the LVc values were similar to those observed in the second group. In the female rats of the second group, an early sign of diastolic

dysfunction or increased atrial pressure was noted, as evidenced by a tendency for the LA values to increase, indicating atrial overload. In the third group, where caffeine was administered alongside doxorubicin, caffeine somewhat mitigated the effect of doxorubicin, but did not fully restore the LA values to those observed in the control group females. This suggests that while caffeine provided a partial cardioprotective effect, it did not completely prevent the changes induced by doxorubicin.

In the second group, doxorubicin caused a marked decrease in EF values, highlighting the significant cardiotoxicity of this drug. However, in female rats treated with both doxorubicin and caffeine for a month, caffeine completely prevented the decline in EF and even resulted in values higher than those of the control group, indicating a strong cardioprotective effect. This effect may be attributed to caffeine's antioxidant properties or its influence on the heart muscle's energy metabolism. Additionally, the sharp decrease in CF observed in the second group suggests severe systolic dysfunction, which is indicative of advanced doxorubicin-induced cardiomyopathy. The dynamics of CF closely align with changes in EF, further confirming the cardiotoxicity of doxorubicin even after a month of treatment. In the third group, however, caffeine effectively prevented the decline in EF and preserved the heart's contractile function, with the corresponding values nearly matching those of the control group. The normalization of EF ($70.75 \pm 4.09\%$) and CF ($34.75 \pm 2.49\%$) in female rats treated with both doxorubicin and caffeine for a month strongly supports the powerful cardioprotective effect of caffeine.

Female rats treated with doxorubicin for one month showed a significant decrease in EDV, indicating severe diastolic dysfunction, a clear sign of cardiotoxicity. The observed changes in EDV are consistent with the alterations in EF and CF, further confirming the development of DICM in the second group of female rats. While the addition of caffeine to doxorubicin in the third group had a notable cardioprotective effect, it did not fully normalize EDV. Furthermore, doxorubicin treatment in the second group led to a significant increase in ESV, highlighting a marked impairment in the heart's contractile function and serving as a key marker for DICM development. On the contrary, in female rats of the third group, the ESV values were identical to those of the control group. This indicates that caffeine, when combined with doxorubicin, completely prevents the increase in ESV, thereby preserving the heart's normal pumping function. This finding supports the cardioprotective effect of caffeine, as the heart in this group functions as efficiently as in the control group. Notably, caffeine also fully restored heart rate to control group levels, preventing the significant decrease observed in the second group due to the effects of doxorubicin. The observed decrease in SV aligns with the dynamics of other echocardiographic parameters, which serve as markers of DICM.

Conclusions.

In our study, we found that doxorubicin induces significant cardiotoxicity. Female rats in the second group exhibited a marked decrease in EF, CF, EDV, and SV, along with a significant increase in ESV, compared to the control group. These changes indicate the development of both systolic and diastolic dysfunctions, impaired cardiac pumping function, increased myocardial stiffness, and decreased cardiac output efficiency. Additionally,

female rats in the second group showed hypertrophy of the LVPWD and LVPWS, as well as dilation of the Ao and Pa, which may result from increased cardiac load and the development of pulmonary hypertension. In female rats treated with both doxorubicin and caffeine for one month, the values of EF and CF were fully normalized, indicating the preservation of heart contractile function. Additionally, in this group, the values of EDV and ESV returned to control levels, suggesting an improvement in diastolic function and more effective left ventricular filling. No hypertrophic changes in the myocardium were

observed, and the morphometric parameters of the heart chambers were comparable to control values, further supporting the cardioprotective effect of caffeine. Thus, our results demonstrate that doxorubicin induces the development of DICM, while caffeine exhibits a pronounced cardioprotective effect, preventing the deterioration of heart function.

Prospects of further research.

Research should be aimed at studying both the potential use of caffeine and its derivatives to protect the myocardium during doxorubicin-based chemotherapy.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-251-260

УДК 615.24:612.172-074:616.127-092.9:599.323.4

Мукич В. В., Севериновська О. В.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ КОФЕЇНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ В ЩУРІВ ІЗ ДОКСОРУБІЦИНОВОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

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

mukvichv@ukr.net

Онкологічні захворювання є однією з провідних причин смертності як у світі, так і в Україні, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. До 2025 року кількість нових випадків онкологічних захворювань може зрости на 77%, що означає понад 35 мільйонів діагностованих випадків на рік. Доксорубіцин – є одним з провідних хіміотерапевтичних препаратів у лікуванні різних видів онкологічних захворювань. Механізм його дії ґрунтується на здатності інтеркалюватися в ДНК, пригнічуючи топоізомеразу II та спричиняючи оксидативний стрес у клітинах пухлин. Одним із перспективних напрямів досліджень є вивчення впливу кофеїну на серцево-судинну систему в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП). Метою представленої роботи є дослідження особливостей впливу кофеїну на показники ехокардіографії в умовах експериментальної моделі доксорубіцинової кардіоміопатії у самок щурів задля виявлення його потенційного кардіопротекторного ефекту та можливостей регуляції автономної нервової системи. Досліди проводили на 36 білих статевозрілих щурах самках. Здорових тварин випадковим чином розподілили на III групи (по 12 особин у кожній): I – контрольна група самок щурів, яким за допомогою зонду в шлунок вводили фізіологічний розчин (1 мг/кг), II – група самок щурів, яким за допомогою зонду в шлунок вводили 1 мг/кг доксорубіцину, III – група самок щурів, яким внутрішньошлунково вводили кофеїн (25 мг/кг на добу) та доксорубіцин (1 мг/кг). Ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили за допомогою ультразвукової системи MyLab Gamma фірми Esaote з використанням лінійного датчика SL 3235. Отримані нами результати, демонструють що доксорубіцин викликає розвиток ДКМП, тоді як кофеїн проявляє виражений кардіопротекторний ефект, запобігаючи погіршенню функціонального стану серця. Це може мати важливе значення для подальших досліджень щодо можливості застосування кофеїну та його похідних для захисту міокарда при використанні доксорубіцину, як хіміотерапевтичного препарату.

Ключові слова: кардіотоксичність, оксидативний стрес, організм, серцево-судинні захворювання, вплив стимуляторів, фармакологія.

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.

Онкологічні захворювання є однією з провідних причин смертності як у світі, так і в Україні, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Рак легень, рак печінки, рак шлунку, рак товстого кишечника, рак молочної залози – зафіксовано найпоширенішими видами онкологічних захворювань. За прогнозами ВООЗ, лікарів і вчених смертність від он-

кологічних захворювань у світі може сягати 15,3 мільйони смертей щороку до 2040 року [1]. До 2025 року кількість нових випадків онкологічних захворювань може зрости на 77%, що означає понад 35 мільйонів діагностованих випадків на рік. В Україні щороку від онкологічних захворювань помирає в середньому близько 80 тисяч українців, а загальна кількість онкохворих пацієнтів у країні перевищує 1 мільйон [2].

Доксорубіцин – є одним з провідних хіміотерапевтичних препаратів у лікуванні різних видів онкологічних захворювань. Механізм його дії ґрунтується на здатності інтеркалюватися в ДНК, пригнічуючи топоізомеразу II та спричиняючи оксидативний стрес у клітинах пухлин [3, 4, 5, 6]. Однак, кардіотоксичність цього препарату є серйозним клінічним ускладненням, яке може призвести до розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП), що характеризується прогресуючою дилатацією лівого шлуночка, зниженням

його скоротливості та розвитком серцевої недостатності [7, 8, 9, 10].

Одним із перспективних напрямів досліджень є вивчення впливу кофеїну на серцево-судинну систему в умовах ДКМП. Кофеїн належить до класу алкалоїдів пуринового ряду, що блокує аденозинові рецептори, тим самим модулюючи тонус симпатичної нервової системи. Крім того, він може впливати на рівень внутрішньоклітинного кальцію, що відіграє важливу роль у механізмі серцевого скорочення [11, 12]. Щодо особливостей впливу кофеїну на живий організм досі тривають дискусії, оскільки його механізм дії є багатограним і включає в себе як потенційно корисні, так і шкідливі аспекти. Отже, кофеїн є предметом численних досліджень й до сьогодні, не втрачаючи своєї актуальності.

У пошуку механізмів кардіопротекції більшість дослідників вивчають коригуючу дію різних речовин при доксорубіциновій кардіоміопатії [13, 14]. Ми маємо гіпотезу, що кофеїн, завдяки своїм антиоксидантним властивостям, може спричиняти позитивний ефект у захисті серця та серцевого м'яза при застосуванні доксорубіцину.

Мета дослідження.

Дослідження особливостей впливу кофеїну на показники ехокардіографії в умовах експериментальної моделі доксорубіциновій кардіоміопатії у самок щурів задля 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 про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «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 36 білих статевозрілих щурах самках (за класифікацією лабораторних тварин Западнюка І.П.) [15] протягом місяця. Здорових тварин випадковим чином розподілили на III групи (по 12 особин у кожній): I – контрольна група самок щурів, яким за допомогою зонду в шлунок вводили фізіологічний розчин (1 мг/кг), II – група самок щурів, яким за допомогою зонду в шлунок вводили 1 мг/кг доксорубіцину, III – група самок 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 відображалися у достатньому температурному режимі, освітленості та вологості в приміщенні віварію, а також за умов звичайного харчового раціону в розрахунок добової потреби та необмеженості у питній воді.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили за допомогою ультразвуквої системи MyLab Gamma фірми Esaote з використанням лінійного датчику SL 3235. Для зни-

ження рухової активності тварин було застосовано інгаляційну анестезію з використанням парів ізофлурану (Laboratorios Karizoo, Іспанія). Визначали систолічний та діастолічний розмір і об'єм шлуночка, систолічну та діастолічну товщину задньої стінки шлуночка та міжшлункової перегородки, діастолічний діаметр аорти, легеневої артерії та передсердь, розраховували фракцію викиду та ударний об'єм лівого шлуночка.

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 обробляли непараметричними статистичними методами, вірогідними вважали значення при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

У дослідженні проводилась оцінка ехокардіографічних параметрів за умов впливу кофеїну на самок щурів за доксорубіцинової кардіоміопатії, де основними критеріями аналізу були морфометричні та функціональні показники серця, які дозволили оцінити ступінь структурних і функціональних змін у серцевому м'язі.

В ехокардіографії показник діаметру висхідної аорти (Ao) – є важливим параметром для оцінки стану аорти та діагностики можливих патологій. У самок щурів контрольної групи даний показник становив $2,58 \pm 0,37$ мм, що є референтним значенням для порівняння. Як бачимо з **таблиці**, у самок щурів другої та третьої груп показник Ao характеризувався подібними значеннями, які відзначалися вірогідним підвищенням в 1,1 рази в порівнянні з самками контрольної групи.

Проаналізувавши значення діаметру легеневої артерії (La), що є відображенням стану правого шлуночка і легеневого кровообігу в самок щурів другої та третьої груп простежували вірогідне збільшення відповідного показника в 1,2 рази в порівнянні з самками контрольної групи.

Товщина міжшлункової перегородки в діастолу (МШПд), у фазі розслаблення серця в самок щурів контрольної групи становила $1,66 \pm 0,22$ мм. У самок другої групи простежували тенденцію до підвищення, натомість у самок третьої групи – тенденцію до зниження даного показника відносно самок контрольної групи. Натомість показник МШПд у самок щурів, які отримували кофеїн разом з доксорубіцином протягом місяця характеризувався вірогідним зниженням в 1,1 рази відносно значень у самок другої групи. Значення показників товщини міжшлункової перегородки в систолу (МШПс), у фазі скорочення серця у самок щурів залишались майже незмінними в трьох групах та варіювалась від $2,20$ - $2,26$ мм, що свідчить про відносно стабільну скоротливу функцію серця на даному етапі. Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ЗСЛШд), у фазі розслаблення серця в самок контрольної групи становила $1,67 \pm 0,22$ мм. У самок щурів, які протягом місяця отримували доксорубіцин показник ЗСЛШд зазнав вірогідного підвищення в 1,2 рази порівнюючи з відповідними значеннями самок контрольної групи. У самок третьої групи спостерігали вірогідне зниження даного показника в 1,2 рази відносно показників самок другої групи. Товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу (ЗСЛШс) у фазі скорочення серця характеризується аналогічною тенденцією до змін, які ми розглядали за показником ЗСЛШд. Вплив доксорубіцину призвів до вірогідного збільшення показника ЗСЛШс в 1,1 рази у порівнянні з

відповідними даними у самок контрольної групи. У самок щурів, які отримували протягом місяця доксорубіцин і кофеїну зафіксували вірогідне зниження значень ЗСЛШс у 1,1 рази відносно самок другої групи.

Діаметр лівого шлуночка під час розслаблення серця (ЛШд) і діаметр лівого шлуночка під час скорочення серця (ЛШс) не зазнали вірогідних змін у жодній з представлених груп самок щурів. Простежували незначну тенденцію до підвищення значень показника ЛШд у самок другої групи та тенденцію до його зниження в самок третьої групи, значення яких стали ідентичними з відповідними показниками в самок контрольної групи. Показник ЛШс відзначився тенденцією до поступового підвищення даних значень у самок другої та третьої груп відносно самок щурів контрольної групи.

Показник діаметра лівого передсердя (ЛП) у самок щурів, які отримували протягом місяця доксорубіцин характеризувався незначним підвищенням у порівнянні з самками контрольної групи. Тенденцію до зниження даного показника відзначити у самок щурів третьої групи в порівнянні з відповідними значеннями у самок другої групи.

Фракція викиду (ФВ) – це основний показник скоротливої здатності лівого шлуночка. У самок контрольної групи відповідний показник становив 67,25±5,58%. У самок щурів, які протягом місяця отримували доксорубіцин значення даного показника вірогідно знизались у 1,7 разів у порівнянні з самками контрольної групи. Самки щурів третьої групи характеризувались значним вірогідним зниженням показника ФВ у 1,7 разів відносно самок другої групи.

Фракція укорочення (ФУ) – це параметр, який відображає ступінь скорочення лівого шлуночка (ЛШ) у систолу відносно його діаметра у діастолу. Значення ФУ разом із ФВ використовують для оцінки систолічної функції ЛШ. У самок щурів контрольної групи показник ФУ становив 34,42±2,27%. Самки щурів другої групи відзначились значним вірогідним зниженням ФУ в 1,6 разів порівнюючи з самками контрольної групи. У самок щурів третьої групи простежували вірогідне підвищення в 1,6 разів показника ФУ відносно самок, які протягом місяця отримували доксорубіцин.

Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) – це об'єм крові в ЛШ у кінці діастолі, тобто перед початком скорочення серця. Самки щурів, які отримували протягом місяця доксорубіцин відзначились значним вірогідним падінням КДО в 1,6 разів у порівнянні з самками контрольної групи, де відповідний показник становив 0,39±0,09 мл. У самок щурів третьої групи зафіксували вірогідне підвищення даного показника в 1,5 разів відносно самок другої групи. Їх показники були досить наближеними до значень КДО самок щурів контрольної групи. Кінцевий систолічний об'єм (КСО) – це об'єм крові, що залишається у ЛШ після скорочення серця. У самок щурів контрольної групи відповідний показник становив 0,12±0,04 мл. Самки щурів другої групи характеризувались значним вірогідним підвищенням КСО у 1,9 разів у порівнянні з самками першої групи. Натомість у самок щурів, які отримували разом з доксорубіцином кофеїн, просте-

Таблиця – Показники ЕхоКГ досліджуваних самок щурів із доксорубіциновою кардіоміопатією (M±m)

Показники ЕхоКГ/ одиниці вимірювання	I група самок щурів	II група самок щурів	III група самок щурів
Ао (мм)	2,58±0,37	2,91±0,21 *	2,90±0,24 *
Ла (мм)	2,47±0,31	3,02±0,29 *	3,05±0,34 *
МШПд (мм)	1,66±0,22	1,73±0,13	1,55±0,12 #
МШПс (мм)	2,20±0,44	2,25±0,09	2,26±0,24
ЗСЛШд (мм)	1,67±0,22	1,92±0,25 *	1,65±0,10 #
ЗСЛШс (мм)	2,18±0,33	2,45±0,29 *	2,19±0,19 #
ЛШд (мм)	5,20±0,76	5,48±0,31	5,20±0,53
ЛШс (мм)	3,26±0,81	3,40±0,38	3,43±0,51
ЛП (мм)	3,73±0,38	3,88±0,38	3,78±0,18
ФВ (%)	67,25±5,58	40,42±2,61 *	70,75±4,09 #
ФУ (%)	34,42±2,27	21,58±1,31 *	34,75±2,49 #
КДО (мл)	0,39±0,09	0,24±0,02*	0,36±0,02 #
КСО (мл)	0,12±0,04	0,23±0,05 *	0,12±0,03 #
УО (мл)	0,27±0,04	0,15±0,02 *	0,27±0,07 #

Примітки: * – вірогідність відносно показників самок щурів I групи, при p<0,05; # – вірогідність відносно показників самок щурів II групи, при p<0,05.

жували вірогідне зниження значень КСО в 1,9 разів у порівнянні з даними показниками самок щурів другої групи. Таким чином показник КСО мав ідентичні значення як у самок щурів контрольної групи, так і в самок щурів третьої групи. Ударний об'єм (УО) – це кількість крові, яку ЛШ викидає за одне скорочення, що відображає ефективність серцевого викиду та насосну функцію ЛШ. УО в самок щурів контрольної групи становив 0,27±0,04 мл. У самок щурів другої групи зафіксували вірогідне зниження даного показника в 1,5 разів відносно значень самок контрольної групи. Натомість вже у самок щурів третьої групи спостерігали вірогідне підвищення значень УО в 1,5 разів у порівнянні з відповідним показником у самок другої групи, який досягнув ідентичних значень УО як у самок контрольної групи.

Отже, отримані нами результати вірогідного збільшення показників Ао в самок другої та третьої груп свідчать про потенційний вплив доксорубіцину на діаметр висхідної аорти й те, що місячне вживання самками щурів кофеїну разом з доксорубіцином при цьому не змінює ефект останнього на серце. Збільшення діаметра Ла у самок другої групи є ознакою підвищеного тиску в легеневому кровообігу, що може бути викликано легеневою гіпертензією, яка виникає внаслідок токсичного впливу доксорубіцину; перенавантаженням правого шлуночка серця; змінами у легених судинах, спричиненими хіміотерапією (можлива ендотеліальна дисфункція). Можемо зазначити проаналізувавши показники Ла в самок третьої групи, що доксорубіцин продовжує впливати на судини легеневого кола, не зважаючи на поєднання його з кофеїном, який в даному випадку не захищає від розширення діаметра Ла. Відомо, що доксорубіцин може спричинити ранню гіпертрофію або ремоделювання міжшлуночкової перегородки, що ми простежували зафіксувавши тенденцію до збільшення показника МШПд у самок другої групи в порівнянні зі значеннями самок контрольної групи. Враховуючи те, що доксорубіцин може викликати початкові зміни

в структурі міжшлуночкової перегородки, які потенційно можуть прогресувати, у самок третьої групи показник МШПд вірогідно знижувався, що може бути проявом захисної дії кофеїну на серцевий м'яз. Оскільки скоротлива функція МШПс протягом нашого дослідження не зазнала вірогідних змін, тобто можемо стверджувати, що серце ще справляється з відповідним навантаженням. Доксорубіцин вірогідно збільшив товщину ЗСЛШд і ЗСЛШс у самок щурів – це свідчить про його вплив на скоротливі характеристики серця та гіпертрофію міокарда, що є ранньою ознакою кардіотоксичності. Враховуючи той факт, що у самок щурів третьої групи показники ЗСЛШд і ЗСЛШс вірогідно зменшуються у порівнянні з самками другої групи, значення яких стали наближеними до відповідних у самок контрольної групи, що може слугувати підтвердженням прояву потенційного кардіопротекторного ефекту кофеїну. Доксорубіцин у самок щурів другої групи викликав незначне збільшення діаметра ЛШд і ЛШс, що може слугувати проявом ранньої ознаки дилатації ЛШ або порушенням його функції чи початковим зниженням скоротливої функції. Кардіозахисний ефект кофеїну проявляється зменшенням діаметра ЛШд у самок третьої групи. Натомість кофеїн не вплинув на скоротливу функцію серця на даному етапі в самок зазначеної вище групи, оскільки показник ЛШс були наближеними до відповідних значень у самок другої групи. У самок щурів другої групи спостерігали ранній прояв діастолічної дисфункції або підвищення тиску в передсерді, його перевантаження, оскільки зафіксували тенденцію до підвищення значень ЛП. Кофеїн, який отримували самки щурів третьої групи разом з доксорубіцином, дещо зменшував ефект останнього, але не повертав відповідний показник до значень самок контрольної групи, проявлявши лише частковий кардіопротекторний ефект, не запобігаючи змінам повністю.

У самок другої групи доксорубіцин викликав різке зниження значень ФВ, що свідчить про значну кардіотоксичність даного препарату. У даному випадку, кофеїн, який самки щурів отримували протягом місяця з доксорубіцином повністю запобіг зниженню ФВ та навіть перевищив відповідний показник у самок контрольної групи, що вказує на потужний кардіопротекторний ефект кофеїну. Це може бути пов'язано з антиоксидантними властивостями кофеїну або його впливом на енергетичний метаболізм серцевого м'яза. Вірогідне різке зниження ФУ в самок другої групи свідчить про виражену систолічну дисфункцію, що може означати важку доксорубіцинову кардіоміопатію. Відповідні отримані нами результати динаміки ФУ узгоджуються зі змінами показників ФВ, що підтверджує кардіотоксичність доксорубіцину навіть після місячного його застосування. У самок третьої групи за рахунок кофеїну спостерігали запобігання зниженню ФУ та збереження скоротливої функції серця, значення відповідного показника зафіксували майже на рівні з самками контрольної групи. Нормалізація показників ФВ ($70,75 \pm 4,09\%$) і ФУ ($34,75 \pm 2,49\%$) в самок, які отримували доксорубіцин з кофеїном протягом місяця лише підтверджує потужний кардіозахисний ефект кофеїну.

Самки щурів, які отримували протягом місяця доксорубіцин характеризувались значним вірогідним зниженням показника КДО, демонструючи важку діастолічну дисфункцію, що є вагомою ознакою кардіотоксичності. Динаміка показників КДО протягом

нашого дослідження узгоджується зі змінами показників ФВ і ФУ, що є підтвердженням розвитку ДКМП у самок щурів другої групи. У даному випадку додавання кофеїну до доксорубіцину дало виражений кардіопротекторний ефект, але при цьому не повністю нормалізуючи показник КДО у самок щурів третьої групи. Доксорубіцин у самок щурів другої групи викликав значне вірогідне підвищення показника КСО, що свідчить про виражене порушення скоротливої функції серця та є маркером розвитку ДКМП. Натомість у самок третьої групи значення КСО повністю співпадали з відповідними в самок контрольної групи. Отже, ми можемо говорити, що кофеїн разом з доксорубіцином, який отримували самки щурів третьої групи повністю запобігає підвищенню показника КСО, що означає збереження нормальної насосної функції серця. Це підтверджує кардіопротекторний ефект кофеїну, оскільки серце в цій групі самок щурів працює так само ефективно, як і в самок контрольної групи. Можемо зазначити, що кофеїн повністю відновлює показник УО до його значень у самок щурів контрольної групи. При цьому запобігаючи значному вірогідному зниженню даного показника в самок третьої групи, які ми простежували в самок другої групи, що були спричинені впливом доксорубіцину. Вірогідне зниження показника УО повністю узгоджується з динамікою інших досліджених нами параметрів ЕхоКг, які є маркерами ДКМП.

Висновки.

Отже, у проведеному нами дослідженні встановлено, що доксорубіцин викликає виражену кардіотоксичність. Зафіксували в самок щурів другої групи в порівнянні з самками щурів контрольної групи значне вірогідне зниження показників ФВ, ФУ, КДО, УО та вірогідне підвищення КСО, що свідчить про розвиток систолічної та діастолічної дисфункції, порушення насосної функції серця, підвищення жорсткості міокарду, зниження ефективності серцевого викиду. Також у самок щурів другої групи відзначили гіпертрофію ЗСЛШд і ЗСЛШс, розширення Ао і Ла, що може бути наслідком підвищеного навантаження на серце та розвитком легеневої гіпертензії. У самок щурів, які протягом місяця отримували доксорубіцин і кофеїн показники ФВ і ФУ повністю нормалізувалися, що вказує на збереження скоротливої функції серця. Також у відповідній групі самок щурів показники КДО і КСО повернулися до контрольних значень, що свідчить про покращення діастолічної функції та ефективного наповнення лівого шлуночка. Гіпертрофічні зміни міокарда були відсутні, а морфометричні показники камер серця не відрізнялися від контрольних показників у самок щурів, що підтверджує захисний вплив кофеїну на серце. Таким чином, отримані нами результати, демонструють що доксорубіцин викликає розвиток ДКМП, тоді як кофеїн проявляє виражений кардіопротекторний ефект, запобігаючи погіршенню функціонального стану серця.

Перспективи подальших досліджень.

Дослідження мають спрямовуватись на вивчення потенційних можливостей застосування кофеїну та його похідних для захисту міокарда при використанні доксорубіцину, як хіміотерапевтичного препарату.

References / Література

1. Li Q, Xia C, Li H, Yan X, Yang F, Cao M, et al. Disparities in 36 cancers across 185 countries: secondary analysis of global cancer statistics. *Front Med.* 2024;18(5):911-20. DOI: [10.1007/s11684-024-1058-6](https://doi.org/10.1007/s11684-024-1058-6).
2. Mukvych V, Severynovska O. Modulatory effect of caffeine on heart rate variability parameters in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine.* 2024;4(175):433-41. DOI: [10.29254/2077-4214-2024-4-175-433-441](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-433-441).
3. 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).
4. Renu K, Abilash VG, Pichiah TP, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – an update. *Eur J Pharmacol.* 2018;818:241-53. DOI: [10.1016/j.ejphar.2017.10.043](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.043).
5. Kciuk M, Gielecinska A, Mujwar S, Kolat D, Kaluzinska-Kolat Z, Celik I, et al. Doxorubicin – an agent with multiple mechanisms of anticancer activity. *Cells.* 2023;12(4):659. DOI: [10.3390/cells12040659](https://doi.org/10.3390/cells12040659).
6. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018;104:971-77. DOI: [10.1136/heartjnl-2017-312103](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312103).
7. Li Y, Yan J, Yang P. The mechanism and therapeutic strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Role of programmed cell death. *Cell Stress Chaperones.* 2024;29(5):666-80. DOI: [10.1016/j.cstres.2024.09.001](https://doi.org/10.1016/j.cstres.2024.09.001).
8. Kitakata H, Endo J, Ikura H, Moriyama H, Shirakawa K, Katsumata Y, et al. Therapeutic Targets for DOX-Induced Cardiomyopathy: Role of Apoptosis vs. Ferroptosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1414. DOI: [10.3390/ijms23031414](https://doi.org/10.3390/ijms23031414).
9. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111708. DOI: [10.1016/j.biopha.2021.111708](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111708).
10. Li D, Yang Y, Wang S, He X, Liu M, Bai B, et al. Role of acetylation in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Redox Biol.* 2021;46:102089. DOI: [10.1016/j.redox.2021.102089](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102089).
11. 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).
12. 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):9648-66. DOI: [10.1080/10408398.2022.2074362](https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2074362).
13. Xue S, Chen H, Zhang J, Tian R, Xie C, Sun Q, et al. Qishen granule alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing ferroptosis via nuclear erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2) pathway. *Ethnopharmacol.* 2024;335:118604. DOI: [10.1016/j.jep.2024.118604](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118604).
14. 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).
15. Zapadnjuk IP, Zapadnjuk EA, Zaharija EA. Laboratornye zhivotnye: razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente. *Kyiv: Vishha shkola; 1983.* 383 s.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ КОФЕЇНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ В ЩУРІВ ІЗ ДОКСОРУБІЦИНОВОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ**Муквич В. В., Севериновська О. В.**

Резюме. Онкологічні захворювання є однією з провідних причин смертності як у світі, так і в Україні, поступаючи лише серцево-судинним захворюванням. З кожним роком спостерігається лише підвищення рівня онкологічних захворювань. За прогнозами ВООЗ, лікарів і вчених 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, 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. Одним із перспективних напрямів досліджень є вивчення впливу кофеїну на серцево-судинну систему в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП). Метою представленої роботи є дослідження особливостей впливу кофеїну на показники ехокардіографії в умовах експериментальної моделі доксорубіцинової кардіоміопатії у самок щурів задля виявлення його потенційного кардіопротекторного ефекту та можливостей регуляції автономної нервової системи. Досліди проводили на 36 білих статево-зрілих щурах самках. Здорових тварин випадковим чином розподілили на III групи (по 12 особин у кожній): I – контрольна група самок щурів, яким за допомогою зонду в шлунок вводили фізіологічний розчин (1 мг/кг), II – група самок щурів, яким за допомогою зонду в шлунок вводили 1 мг/кг доксорубіцину, III – група самок щурів, яким внутрішньошлунково вводили кофеїн (25 мг/кг на добу) та доксорубіцин (1 мг/кг). Ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили за допомогою ультразвукової системи MyLab Gamma фірми Esaote з використанням лінійного датчика SL 3235. Отримані нами результати, демонструють, що доксорубіцин викликає розвиток ДКМП, тоді як кофеїн проявляє виражений кардіопротекторний ефект, запобігаючи погіршенню функціонального стану серця. Це може мати важливе значення для подальших досліджень щодо можливості застосування кофеїну та його похідних для захисту міокарда при використанні доксорубіцину, як хіміотерапевтичного препарату.

Ключові слова: кардіотоксичність, оксидативний стрес, організм, серцево-судинні захворювання, вплив стимуляторів, фармакологія.

CAFFEINE EFFECT ON ECHOCARDIOGRAPHY PARAMETERS IN RATS WITH DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY**Mukvych V. V., Severynovska O. V.**

Abstract. Cancer remains one of the leading causes of death worldwide and in Ukraine, second only to cardiovascular disease. Each year, the incidence of cancer continues to rise. According to forecasts by the WHO, doctors, and scientists, cancer-related mortality worldwide could reach 15.3 million deaths annually by 2040. Doxorubicin is a key chemotherapeutic agent used to treat various types of cancer. 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. However, one of the most promising areas of research is the study of the caffeine effect on the cardiovascular system in the context of doxorubicin-induced cardiomyopathy (DICM). The aim of the study is to investigate the

caffeine effect on echocardiographic parameters in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy in female rats to explore its potential cardioprotective effect and its role in regulating the autonomic nervous system. The study involved 36 white sexually mature female rats, which were randomly divided into three groups (12 animals per group): Group I – control group of female rats receiving saline (1 mg/kg) via gastric gavage, Group II – group of female rats treated with 1 mg/kg of doxorubicin via gastric gavage, Group III – group of female rats treated with caffeine (25 mg/kg per day) and doxorubicin (1 mg/kg) administered intragastrically. Echocardiography was performed using the MyLab Gamma ultrasound system by Esaote with a linear transducer (SL 3235). The results indicate that doxorubicin causes the DICM development, while caffeine exerts a pronounced cardioprotective effect, preventing the deterioration of heart function. These findings may be of significant value for future studies exploring the use of caffeine and its derivatives for myocardial protection during doxorubicin-based chemotherapy.

Key words: cardiotoxicity, oxidative stress, organism, cardiovascular diseases, effect of stimulants, pharmacology.

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

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

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

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 27.09.2024 / Стаття надійшла 27.09.2024 року
Accepted 20.02.2025 / Стаття прийнята до друку 20.02.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-260-268

UDC 616.12 – 008-02:616-008.9-031.81-056.7-02:612.015.14/.16

¹Ovcharova O. M., ²Makukha Y. M.

CLINICAL CASE OF FABRY DISEASE

¹Bohomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
²NPE "St. Michael's Clinical Hospital of Kyiv" (Kyiv, Ukraine)

ov.mi.an7777@gmail.com

The article describes the clinical observation of a case of a cardiac variant of Fabry disease (FD) in a 73-year-old patient diagnosed at the terminal stage. The features of the development and course of the disease, as well as the clinical symptoms and results of instrumental and laboratory studies, are described. FD is a rare genetically determined pathology that can affect men and women and manifest itself at different ages, regardless of race. FD is an X-linked storage disease that leads to impaired glycosphingolipid metabolism due to a deficiency of lysosomal α -galactosidase. In the absence of pathogenetic treatment, FD has a progressive course and leads to death, shortening the life of patients. FD is quite difficult to diagnose, as it has no specific signs and can pose particular problems for the initial diagnosis in the practice of doctors of any speciality, including cardiologists, as changes can develop first in the cardiovascular system and then in other organs and systems. The atypical course of FD can also be associated with isolated damage to one organ: the heart, kidneys, or central nervous system (CNS). The first step in the diagnosis of FD should be an assessment of clinical manifestations, including cardiovascular manifestations, namely left ventricular hypertrophy (LVH), myocardial fibrosis, rhythm and conduction disturbances, including atrioventricular blocks and coronary artery disease. LVH in FD is mostly reversible with enzyme replacement therapy and accelerated diagnosis.

Key words: Fabry disease, coronary heart disease, hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, heart failure, left ventricular hypertrophy, enzyme replacement therapy.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the research work "Structural and functional changes in the cardiovascular, uri-

nary and bone systems in patients with rheumatological and cardiological diseases under the influence of infectious and non-infectious factors". State registration number 0123U101004.