Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
And Scientific Research
University of Mosul
College of Dentistry

Evaluation of the Role of Co-Q10 in Mitigating the Harmful Effects of Trastuzumab and Doxorubicin in Cardiac Tissues and Submandibular Salivary Glands in Rats

A thesis submitted by

Saif Al-deen Husam Husein Al-Kakaee

To

The Council of College of Dentistry

University of Mosul

As a partial Fulfillments of the Requirements

For the Degree of Master of Science

In

Dental Pharmacology

Supervised by

Professor

Jawnaa Khalid Mamdoh

2023 AD **1445 AH**

ABSTRACT

Introduction: Trastuzumab and Doxorubicin are anti-cancer drugs widely used in cancer therapy, each one of them has its known side effects, however as combination; some of these side effects will be more injurious. Co-Q10 is a safe anti-oxidant agent widely used as a supplement in medical fields especially in cardiac failure. In this research Co-Q10 was tested to counteract side effects of trastuzumab and doxorubicin on the heart, submandibular salivary glands and oxidative system.

Aims of the study: this study aims to evaluate the induction of cardiac and submandibular salivary gland toxicity by combined trastuzumab and doxorubicin, through monitoring body weight and employment of histological assessment and biochemical measurements like cardiac troponin, malondialdehyde and total anti-oxidant capacity. Moreover, investigating the role of Co-Q10 in mitigating effects of trastuzumab and doxorubicin on the heart and submandibular salivary glands tissues, and evaluation of effect of Co-Q10 on the oxidative stress system in rat model.

Materials and Methods: for completion of this study, 20 male healthy adult albino rats were selected, their weights were 329±59g, and aged from 2-3 months, they were randomly distributed to four groups, each group consisted from five rats, and the study were done over 20 days. Rats in the first **group I** which is relied as 'control group' were administered pure corn oil 1ml/kg as standardizing agent for 20 days. In **group II** which named as 'cytotoxic group' rats were administered corn oil as standardizing agent for 20 days and a single dose of 10mg/kg of both trastuzumab and doxorubicin intra-peritoneally intraperitoneally at day10 of the experiment. In **Group III** the 'protected group' rats administered Co-Q10 orally 10mg/kg daily from day1 to day10 of experiment, at the 10th day rats were administered a single dose of 10mg/kg of both trastuzumab and

Abstract

doxorubicin intraperitoneally, then administered pure corn oil 1ml/kg orally for standardization from day10 to day20 of experiment and in the **group IV** the 'treated group' rats were administered pure corn oil 1ml/kg orally from day1 to day10 of experiment, and at day10 they administered a single dose of 10mg/kg of both trastuzumab and doxorubicin intraperitoneally and then administered Co-Q10 orally 10mg/kg daily from day10 to day20 of experiment. Body weights of rats were calculated at the starting of study, at day10 and at day20, and blood samples obtained at day20 for biochemical investigations and then rats euthanized and heart and submandibular salivary glands were excised for histological examinations.

Results: all groups showed gradual body weight reduction along the study with significant change between body weights at day20, however the histological examinations of the cytotoxic group showed many histological changes in the heart and submandibular salivary gland tissues in form of cell injury, circulatory disturbances, cell adaptation, inflammation and increased fibrous tissue in comparison with control group. And biochemical measurements revealed significant high serum cardiac troponin and malondialdehyde levels, with neglectable change in the serum total anti-oxidant capacity level. The protected group and treated group showed marked decrease in the histological findings with significant decrease in the serum level of cardiac troponin and malondialdehyde with significant increase in the serum level of total anti-oxidant capacity, however the results of protected group were better than that of treated group except for T-AOC which was better in the treated group.

Conclusion: Administration of a single dose of combined trastuzumab and doxorubicin can cause body weight loss and also can induce cardiac and submandibular salivary glands toxicity, and raises serum level of cardiac troponin and malondialdehyde and alter serum total anti-oxidant capacity level. These effects could be mitigated by administration of Co-Q10.

وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية طب الاسنان

تقييم دور مساعد الانزيم كيو ١٠ في التخفيف من الآثار الضارة للتراستوزوماب والدوكسوروبيسين في أنسجة القلب والغدد اللعابية تحت الفك السفلي في الجرذان

رسالة تقدم بها

سيف الدين حسام حسين الكاكەيى

الى

مجلس كلية طب الاسنان

جامعة الموصل

كجزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير

في اختصاص

أدوية الفم والاسنان

بإشراف

الاستاذ

جوناء خالد ممدوح

١٤٤٥ هـ ٢٠٢٣ م

الخلاصة

مقدمة: التراستوزوماب والدوكسوروبيسين هما من الادوية المضادة للسرطان، تستخدم هذه الادوية على نطاق واسع في علاج السرطانات، ولكل منها آثاره الجانبية المعروفة حيث ان بعض هذه الآثار الجانبية ستكون أكثر ضررا عندما يتم تناول الدوائين معا. ان مساعد الانزيم كيو١٠ هو عامل آمن مضاد للأكسدة يستخدم على نطاق واسع كمكمل غذائي في المجالات الطبية وخاصة في قصور القلب. في هذا البحث تم اختبار مساعد الانزيم كيو١٠ لمواجهة الآثار الجانبية للتراستوزوماب والدوكسوروبيسين.

أهداف الدراسة: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تحفيز سمية الانسجة القلبية وانسجة الغدد اللعابية تحت الفك السفلي بواسطة التراستوزوماب والدوكسوروبيسين ، من خلال مراقبة وزن الجسم وتوظيف التقييم النسيجي والقياسات الكيميائية الحيوية مثل تروبونين القلب ، والمالوندالديهيد، والقدرة الكلية المضادة للأكسدة. علاوة على ذلك ، يتم التحقيق في دور مساعد الانزيم كيو١٠ في التخفيف من الآثار السلبية للتراستوزوماب والدوكسوروبيسين على أنسجة القلب والغدد اللعابية تحت الفك السفلي ، وتقييم تأثير مساعد الانزيم كيو١٠ على نظام الإجهاد التأكسدي في نموذج الجرذان.

المواد وطرق العمل: لاستكمال هذه الدراسة تم اختيار عشرين ذكرا من الجرذان البيضاء البالغة الأصحاء، التي كانت اوزانهم حوالي ٣٢٩±٥٩ غم، وتتراوح أعمارهم بين ٢-٣ أشهر، وتم توزيعهم عشوائيا على أربع مجموعات، كل مجموعة مكونة من خمسة جرذان، وأجريت الدراسة على مدار ٢٠ يوما. تم خلالها إعطاء الجرذان في المجموعة الأولى التي أُعتمدت "كمجموعة سيطرة" زيت الذرة النقي ١ مل / كغم كمذيب للـكو كيو١٠ لمدة ٢٠ يوما. وفي المجموعة الثانية التي سميت باسم "المجموعة الادوية السرطانية" ، حيث تم إعطاء الجرذان زيت الذرة لإلغاء مفعوله للمقارنة بين المجاميع، لمدة ٢٠ يوما وجرعة واحدة من ١٠ ملغم / كغم من كل من التراستوزوماب والدوكسوروبيسين عن طريق الحقن داخل الصفاق.اما في المجموعة الثالثة "المجموعة المحمية" فقد أعطيت الجرذان عن طريق الفم ١٠ ملغم / كغم من مستعد الانزيم كيو١٠ يوميا من اليوم الاول إلى اليوم العاشر من التجربة ، في اليوم العاشر تم تجريع الجرذان جرعة واحدة من ١٠ ملغم / كغم من كل من التراستوزوماب والدوكسوروبيسين داخل الصفاق ثم أعطيت زيت الذرة النقي ١ مل / كغم عن طريق الفم كدواء لإلغاء مفعوله للمقارنة بين المجاميع، من اليوم العاشر إلى اليوم العشرين من التجربة. وفي المجموعة الرابعة "المجموعة المعالَجة" فقد جُرِعت الجرذان زيت الذرة النقي ١ مل / كغم عن طريق الفم من اليوم الاول إلى اليوم العاشر من التجربة ، وفي اليوم العاشر قاموا بإعطاء جرعة واحدة من ١٠ ملغم / كغم من كل من التراستوزوماب والدوكسوروبيسين داخل الصفاق ثم تم إعطاؤهم مساعد الانزيم كيو١٠ عن طريق الفم بجرعة ١٠ ملغم / كغم يوميا من اليوم العاشر إلى اليوم العشرين من التجربة. كما تم حساب وزن الجرذان في بداية الدراسة ، وفي اليوم العاشر وفي اليوم

العشرين ، وتم الحصول على عينات الدم في اليوم العشرين للفحوصات الكيميائية الحيوية ثم قُتلت الجرذان قتلا رحيما وتم استئصال القلب والغدد اللعابية تحت الفك السفلي للفحوصات النسيجية.

النتائج: أظهرت جميع مجموعات الجرذان انخفاضا تدريجيا في وزن الجسم على طول الدراسة مع تغير معنوي بين أوزان الجسم في اليوم العشرين لجميع المجموعات ، ومع ذلك أظهرت الفحوصات النسيجية لمجموعة "الادوية السرطانية" الكثير من التغيرات النسيجية في القلب وأنسجة الغدد اللعابية تحت الفك السفلي على شكل إصابة الخلايا واضطرابات الدورة الدموية والتكيف الخلوي والالتهاب وزيادة الأنسجة الليفية مقارنة بالمجموعة الضابطة. وكشفت القياسات البيوكيميائية عن ارتفاع كبير في مستويات تروبونين القلب في الدم ومالوندالديهايد ، مع تغير مهمل في مستوى والقدرة الكلية المضادة للأكسدة في المصل. أظهرت المجموعة المحمية والمجموعة المعالجة انخفاضا ملحوظا في النتائج النسيجية مع انخفاض معنوي في مستوى مصل تروبونين القلب والمالوندالديهيد مع زيادة معنوية في مستوى مصل القدرة الكلية المضادة للأكسدة ، ومع ذلك كانت نتائج المجموعة المحمية أفضل من نتائج المجموعة المعالجة باستثناء القدرة الكلية المضادة للأكسدة الذي كانت نتيجته أفضل في مجموعة المعالجة.

الخلاصة: يمكن أن يؤدي إعطاء جرعة واحدة من التراستوزوماب والدوكسوروبيسين إلى فقدان وزن الجسم ويمكن أن يحفز أيضا سمية الانسجة القلبية والغدد اللعابية تحت الفك السفلي ، كما انهما يرفعان من مستوى مصل تروبونين القلب والمالوندالديهايد ويغير مستوى مصل القدرة الكلية المضادة للأكسدة. كما ويمكن التخفيف من هذه الآثار عن طريق تجريع مادة مساعد الانزيم كيو ١٠.