

**Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
& Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy**



**Role of Bee Propolis and Vitamin E in Attenuating Doxorubicin-Induced
Cardiac and Hepatic Toxicity**

A Thesis

Submitted to the Committee of Postgraduate Studies

College of Pharmacy/University of Mosul

**As a partial Fulfilment of the Requirement for the Degree of Master of
Science of Pharmacy**

By

Hodhaifa Abdul Mohsin Abdul Halim Ahmed

Supervised By

**Supervisor
Dr Mohannad E. Qazzaz
Asst. Professor**

**Co-Supervisor
Dr Mohanad Alfahad
Asst. Professor**

2024 A.D

1446 A.H

Summary

This study aims to investigate the role of vitamin E and/or bee propolis as a protective agent to ameliorate the doxorubicin-induced cardiac and hepatic toxicity by evaluating the effects of doxorubicin on liver function parameters (aspartate Transaminase AST, alanine Transaminase ALT, alkaline phosphatase ALP, serum albumin and total serum bilirubin), cardiac function parameters (lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase MB (CK-MB) Isoenzyme), in addition to its effect on oxidative stress parameters (malondialdehyde MDA and total antioxidant status TAS). Histological examination was also used to evaluate tissue toxicity in the presence of doxorubicin, the degree of protection provided by bee propolis and/or vitamin E on cardiac and liver tissue against doxorubicin toxicity.

A total of 50 adult male albino rats weighing 240 ± 55 g, obtained from the animal house in the College of Veterinary Medicine, University of Mosul, were randomly divided into 7 groups. Group 1 (Control): Animals received distilled water orally for 22 days, group 2 (Doxorubicin): Animals received distilled water orally for 22 days and a single intraperitoneal dose (20 mg/kg) of doxorubicin on day 21, group 3 (bee propolis): Animals received 100 mg/kg of bee propolis, orally for 22 days, group 4 (vitamin E): Animals received 100 mg/kg of vitamin E orally, for 22 days, group 5 (doxorubicin & bee propolis): Animals received 100 mg/kg of bee propolis orally for 22 days and a single intraperitoneal dose of doxorubicin on day 21, group 6 (doxorubicin & vitamin E): Animals received 100 mg/kg of vitamin E orally for 22 days and a single intraperitoneal dose of doxorubicin on day 21 and group 7 (doxorubicin, bee propolis & vitamin E): Animals received 100 mg/kg of bee propolis and 100 mg/kg of vitamin E orally for 22 days and a single intraperitoneal dose of doxorubicin on day 21.

By comparing the levels of total bilirubin, AST, ALP and ALT among the groups used in the research, doxorubicin showed a clear negative effect on the liver through a significant

increase in the levels of these parameters. A severe decline in the level of albumin was shown in the presence of 20 mg/kg of doxorubicin compared to the control, confirming the damaging effect of doxorubicin on the hepatocytes-producing ability of albumin. The bee propolis or vitamin E showed significant protection effects on the liver by keeping the normal levels of total bilirubin, AST, ALT and ALP compared to control. Furthermore, combination therapy of 100 mg of/kg bee propolis and vitamin E demonstrated a remarkable synergistic effect in keeping the low levels of these parameters. Furthermore, the bee propolis or vitamin E in combination with doxorubicin showed non-significant changes in the level of albumin compared to the doxorubicin group, which confirms the inability of these agents to produce a protective effect concerning hepatic producing the albumin in the presence of doxorubicin when they used separately. However, the level of albumin is still showing insignificant changes in G7 in comparison to the control, which means the combination therapy of bee propolis and vitamin E synergistically works to overcome the hepatotoxic effect of doxorubicin. When used separately with doxorubicin, bee propolis and vitamin E significantly protected heart tissue. This was evident by reducing the level of CK-MB and LDH and bringing them close to their concentrations in the control group. But what is more interesting is the clear synergistic effect resulting from the use of bee propolis with vitamin E in parallel with doxorubicin. This combination gave a greater protective effect compared to using bee propolis and vitamin E separately. Both vitamin E and bee propolis showed significant improvement in the antioxidant status in the presence of doxorubicin. The histological investigation was in parallel with biochemical data in confirming the protective effects of bee propolis and/or vitamin E against doxorubicin-induced cardiac and hepatic toxicity.

In conclusion, one of the main causes of tissue damage in the liver and heart is doxorubicin. The imbalance in liver and heart function indicators presented in this study amply illustrated

how its use adversely impacts the liver's and heart's vital signs. The administration of specific drugs, like bee propolis and vitamin E, has demonstrated a protective effect against doxorubicin-induced toxicity. As far as we know this work is novel in showing that taking vitamin E and bee propolis together can synergistically protect against doxorubicin-induced toxicity.



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل – كلية الصيدلة

دور دنج النحل وفيتامين هـ في تخفيف تسمم القلب والكبد الناجم عن الدوكسوروبيسين

رسالة مقدمة الى لجنة الراسات العليا

كلية الصيدلة/ جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالب

حذيفة عبد المحسن عبد الحلیم احمد

بإشراف

المشرف الثاني

أ.م.د. مهند عبد الستار محمود
الأستاذ المساعد في الصيدلانيات

المشرف الاول

أ.م.د. مهند عماد محي الدين
الأستاذ المساعد في علم الادوية

م ٢٠٢٤

هـ ١٤٤٦

الهدف من هذه الدراسة هو دراسة دور فيتامين هـ ودنج النحل كعامل وقائي لتخفيف التسمم القلبي والكبدى الناجم عن الدوكسوروبيسين من خلال تقييم آثار الدوكسوروبيسين على وظائف الكبد، وظيفه القلب، بالإضافة إلى تأثيره على معلمات الإجهاد التأكسدي. تم استخدام الفحص النسيجي أيضاً لتقييم سمية الأنسجة في وجود الدوكسوروبيسين، ودرجة الحماية التي يوفرها دنج النحل و/أو فيتامين هـ على أنسجة القلب والكبد ضد سمية الدوكسوروبيسين.

تم تقسيم ٥٠ فأراً أبيضاً ذكراً بالغاً بوزن 50 ± 240 غرام، تم الحصول عليها من بيت الحيوانات في كلية الطب البيطري- جامعة الموصل، بشكل عشوائي إلى ٧ مجموعات. المجموعة ١ (مجموعة التحكم أو المجموعة الضابطة): تلقت الحيوانات الماء المقطر عن طريق الفم لمدة ٢٢ يوماً، المجموعة ٢ (دوكسوروبيسين): تلقت الحيوانات الماء المقطر عن طريق الفم لمدة ٢٢ يوماً وجرعة واحدة داخل الصفاق (٢٠ مجم / كجم) من دوكسوروبيسين في اليوم ٢١، المجموعة ٣ (دنج النحل): تلقت الحيوانات ١٠٠ ملغم / كغم من دنج النحل، عن طريق الفم لمدة ٢٢ يوماً، المجموعة ٤ (فيتامين هـ): تلقت الحيوانات ١٠٠ ملغم / كغم من فيتامين هـ عن طريق الفم، لمدة ٢٢ يوماً، المجموعة ٥ (دوكسوروبيسين ودنج النحل): الحيوانات تلقت الحيوانات ١٠٠ ملغم / كغم من دنج النحل عن طريق الفم لمدة ٢٢ يوماً وجرعة واحدة من دوكسوروبيسين داخل الصفاق في اليوم ٢١، المجموعة ٦ (دوكسوروبيسين وفيتامين هـ): تلقت الحيوانات ١٠٠ ملغم / كغم من فيتامين هـ عن طريق الفم لمدة ٢٢ يوماً وجرعة واحدة داخل الصفاق جرعة دوكسوروبيسين في اليوم ٢١ والمجموعة ٧ (دوكسوروبيسين، دنج النحل وفيتامين هـ): تلقت الحيوانات ١٠٠ ملغم / كغم من دنج النحل و ١٠٠ ملغم / كغم من فيتامين هـ عن طريق الفم لمدة ٢٢ يوماً وجرعة واحدة من دوكسوروبيسين داخل الصفاق في اليوم ٢١.

وبمقارنة مستويات البيليروبين الكلي، AST، ALP، ALT بين المجموعات المستخدمة في البحث، أظهر الدوكسوروبيسين تأثير سلبي واضح على الكبد من خلال زيادة كبيرة في مستويات هذه العلامات. وقد ظهر انخفاض حاد في مستوى الألبومين في وجود ٢٠ ملغم/كغم من الدوكسوروبيسين مقارنة بالتحكم، مما يؤكد التأثير الضار للدوكسوروبيسين على قدرة خلايا الكبد على إنتاج الألبومين. أظهر دنج النحل أو الفيتامين هـ تأثيرات وقائية كبيرة على الكبد من خلال الحفاظ على المستويات الطبيعية للبيليروبين الكلي و AST و ALT و ALP مقارنة بالمجموعة الضابطة. علاوة على ذلك، أظهر العلاج المركب المكون من ١٠٠ ملغم/كجم من دنج النحل وفيتامين هـ تأثيراً تآزرياً ملحوظاً في الحفاظ على المستويات المنخفضة لهذه العلامات. علاوة على ذلك، أظهر دنج النحل أو فيتامين هـ مع الدوكسوروبيسين تغيرات غير معنوية في مستوى الألبومين مقارنة بمجموعة الدوكسوروبيسين، مما يؤكد عدم قدرة هذه العوامل على إحداث تأثير وقائي فيما يتعلق بإنتاج الكبد للألبومين في وجود الدوكسوروبيسين عندما يتم استخدامها بشكل منفصل. ومع ذلك، فإن مستوى الألبومين لا يزال يُظهر تغيرات طفيفة في G7 مقارنة بالتحكم، مما يعني أن العلاج المركب لدنج النحل وفيتامين هـ يعمل بشكل تآزري للتغلب على التأثير السام للكبد للدوكسوروبيسين. عند استخدامه بشكل منفصل مع دوكسوروبيسين، فإن دنج النحل وفيتامين هـ يحميان أنسجة القلب بشكل كبير. وكان هذا واضحاً من خلال خفض مستوى CK-MB و LDH وتقريبهما من تركيزاتها في المجموعة الضابطة. ولكن الأمر الأكثر إثارة للاهتمام هو التأثير التآزري الواضح الناتج عن استخدام دنج النحل مع فيتامين هـ بالتوازي مع دوكسوروبيسين. أعطى هذا المزيج تأثيراً وقائياً أكبر مقارنة باستخدام دنج النحل وفيتامين هـ بشكل منفصل. كما أظهر كل من فيتامين هـ ودنج النحل تحسناً ملحوظاً في حالة مضادات الأوكسدة في وجود دوكسوروبيسين. كان التحقق النسيجي بالتوازي مع البيانات البيوكيميائية في تأكيد التأثيرات الوقائية لدنج النحل و/أو فيتامين هـ ضد التسمم القلبي والكبدى الناجم عن الدوكسوروبيسين.

في الختام، أحد الأسباب الرئيسية لتلف الأنسجة في الكبد والقلب هو دوكسوروبيسين. يوضح عدم التوازن في مؤشرات وظائف الكبد والقلب المقدمة في هذه الدراسة بشكل واضح كيف يؤثر استخدامه سلباً على العلامات الحيوية للكبد والقلب.

أظهر تناول أدوية معينة، مثل دنج النحل وفيتامين هـ، تأثيرًا وقائيًا ضد التسمم الناجم عن الدوكسوروبيسين. يعد هذا العمل جديدًا لأنه يوضح أن تناول فيتامين هـ ودنج النحل معًا يمكن أن يحمي من التسمم الناجم عن الدوكسوروبيسين بطريقة تآزرية.