Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
& Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy
Department of pharmacology
& Toxicology

The Potential Protective Effect of Coenzyme Q10 against Doxorubicin-Induced Nephrotoxicity in Relation to Gender of Albino Rats

A Thesis
Submitted to the Concil
College of Pharmacy/ University of Mosul
As a Partial Fulfillment of the Requirments for the Master
Degree in Pharmacy
By

Akram Ahmed Hammo Mostafa Al-hamdany

Supervised By

Supervisor
Dr. Zeina A. A. Majeed
Assist. Prof.
in pharmacology

Co-Supervisor
Dr. Abdulla A. A. Altayyar
Lecturer
in physiology

09/2022 A. D

02/1444 A. H

Summary

Doxorubicin's (Dox) usage in chemotherapy has been restricted owing to its wide range of side effects, which include renal, pulmonary, cardiac, testicular, and hematological toxicity. Glomerular shrinkage and increased glomerular capillary permeability are two of the changes that Dox causes in rats' kidneys. Although the specific mechanism of Dox-induced nephrotoxicity is uncertain, free radical production, membrane lipid peroxidation, and iron-dependent oxidative destruction of biological macromolecules are thought to be involved. This oxidative stress is linked to various adverse effects and may require prevention by antioxidants.

Coenzyme Q10 **(**CoQ10) is the only naturally existing lipid-soluble antioxidant which is endogenously generated and is commonly known as ubiquinone. It is used as a dietary supplement and as cotherapy with other medications to treat a variety of illnesses, such as diabetes, cancer, cardiovascular disease, and muscular neurodegenerative disorders. In addition, there are gender differences in the oxidation-reduction reactions and oxidative stress production.

The goal of this study is to investigate the effects of Dox on renal function tests (creatinine and urea), oxidative stress parameters [total antioxidant capacity (T-AOC), malondialdehyde (MDA), and glutathione (GSH)] and the histological picture of the kidney. In addition, the study aims to measure the role of CoQ10 in mitigating the negative effects of Dox on these parameters in comparison to the control. Furthermore, the study investigates the impact of gender differences on this potential protective effect.

Dox caused significant elevations in serum urea and creatinine levels. CoQ10 was able to inhibit the elevation of these renal function tests. Dox caused a significant decrease in the plasma concentration of GSH and T-AOC and a significant increase in MDA. The administration of CoQ10 significantly prevented the Dox-induced changes in all the indicators. In males, dox caused a larger reduction in GSH than in females, while CoQ10 caused more protection in females. Dox caused a higher increase in MDA levels in males compared to females. There was no gender effect on T-AOC levels. According to histopathological inspection, the control and CoQ10 groups exhibited normal renal glomeruli, Bowman's space, and renal tubule architecture. However, Dox-treatment caused glomerular atrophy, dilated Bowman's space, renal cyst, hemorrhage, blood vessel congestion, infiltration of inflammatory cells, and significant degeneration and necrosis of renal tubules. Pretreatment with CoQ10 resulted in considerable inhibition of the histological nephrotoxic effects of Dox in both genders.

The present study indicates that the anticancer drug doxorubicin can induce substantial kidney damage, which may be linked to a direct toxic effect on the histological architecture of the nephron in addition to its effect on oxidative stress, which can be minimized by pre-treatment with CoQ10 in both genders. However, the extent of the Dox/CoQ10 effects varied in the different genders in that females showed more resistance to the deleterious Dox effect and more sensitivity to the protective effect of CoQ10. Furthermore, pre-treatment with CoQ10 can inhibit the Dox-induced nephrotoxicity by preserving the normal histology and physiology of the kidney. Ultimately, this study recommends that supplementation with the optimal dose of CoQ10 can have potentially a beneficial effect in reducing Dox-induced renal toxicity.

جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الصيدلة

قسم الادوية والسموم

التأثير الوقائي المحتمل لمرافق الإنزيم كيو ١٠ ضد السمية الكلوية المستحثة للدوكسوروبيسين في كلا الجنسين للجرذان البيضاء

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية الصيدلة ـ جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل

أكرم احمد حمو مصطفى الحمداني

باشراف

مشرف

أ.م.د. زينة عبد المنعم عبد المجيد

الاستاذ المساعد

في علم الادوية

مساعد مشرف

د. عبد الله عقيل احمد الطيار

المدرس

في الفسلجة

١٤٤٤/٠٢هـ

٢٠٢٢/٠٩م

الخلاصة:

إن استخدام الدوكسوروبيسين (دوكس) في العلاج الكيميائي لمرض السرطان قد انخفض بسبب مجموعة واسعة من الآثار الجانبية للدواء، والتي تشمل السمية الكلوية والرئوية والقلبية والدم. الانكماش الكبيبي وزيادة نفاذية الشعيرات الدموية الكبيبية هما من التغييرات التي يسببها دواء الدوكس في كلى الفئران. على الرغم من أن الآلية المحددة للسمية الكلوية التي يسببها دوكس غير مؤكدة، يُعتقد أن إنتاج الجذور الحرة، وأكسدة الدهون الغشائية، والتدمير التأكسدي المعتمد على الحديد للجزيئات البيولوجية الكبيرة هي السبب في ذلك. يرتبط الإجهاد التأكسدي بالعديد من الآثار الضارة وقد يُتَطلب الوقاية منه بمضادات الأكسدة. إن مرافق الانزيم كيو١٠ هو مضاد الأكسدة الذائب في الدهون الوحيد الموجود بشكل طبيعي والذي يتم إنتاجه داخل الجسم ويعرف باسم يوبيكوينون.

يتم استخدام مرافق الانزيم كيو١٠ كمكمل غذائي وكعلاج مع أدوية أخرى لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض، مثل مرض السكري والسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية والاضطرابات العصبية العضلية. بالإضافة إلى ذلك، فإن هناك اختلافات بين الجنسين في تفاعلات تقليل الأكسدة وإنتاج الإجهاد التأكسدي.

إن الهدف من هذه الدراسة هو التحقيق في تأثيرات الدوكس على اختبارات وظائف الكلى (الكرياتينين واليوريا)، ومعايير الإجهاد التأكسدي [المالونديالديهايد، والقدرة الإجمالية لمضادات الأكسدة، والجلوتاثيون] والصورة النسيجية للكلى. إضافة إلى ذلك، هدفت الدراسة إلى قياس دور مرافق الانزيم كيو١٠ في تخفيف الآثار السلبية للدوكس على هذه الفحوصات مقارنةً بالمجموعة الضابطة. علاوة على ذلك، حققت الدراسة في تأثير الفروق بين الجنسين على هذا التأثير الوقائي المحتمل.

تسبب الدوكس في ارتفاع كبير في مستويات اليوريا والكرياتينين في الدم. أدى استخدام مرافق الانزيم كيو١٠ الى منع ارتفاع اختبارات وظائف الكلى. تسبب الدوكس في انخفاض كبير في تركيز مصل الجلوتاثيون والقدرة الإجمالية لمضادات الأكسدة وزيادة ملحوظة في المالونديالديهايد في حين منع اعطاء مرافق الانزيم كيو١٠ بشكل كبير التغييرات التي يسببها الدوكس في جميع المؤشرات. تسبب الدوكس في انخفاض أكبر في الجلوتاثيون في الذكور مقارنة بالإناث بينما تسبب مرافق الانزيم كيو١٠ في مزيد من الحماية للإناث. تسبب الدوكس في زيادة أعلى في مستويات المالونديالديهايد لدى الذكور مقارنة بالإناث. لم يكن هناك تأثير لاختلاف الجنس على مستويات القدرة الإجمالية لمضادات الأكسدة. وفقًا للفحص التشريحي المرضي، أظهرت مجموعات التحكم ومجموعات مرافق الانزيم كيو١٠

الكبيبات الكلوية، ومساحة بومان والأنابيب الكلوية بصورة طبيعية. على النقيض من ذلك فقد تسبب علاج الدوكس في ضمور كُبيبي، وتوسع مساحة بومان، وكيس كلوي، ونزيف، واحتقان في الأوعية الدموية، وتسلل الخلايا الالتهابية، وتنكس ونخر كبير في الأنابيب الكلوية في حين أدت المعالجة المسبقة بمرافق الانزيم كيو١٠ إلى تثبيط كبير للتأثيرات النسيجية الكلوية السامة للدوكس في كلا الجنسين.

أثبتت الدراسة الحالية أن عقار الدوكسوروبيسين المضاد للسرطان يمكن أن يسبب تلفًا كبيرًا في الكلى، والذي قد يكون مرتبطًا بتأثير سام مباشر على البنية النسيجية للوَحْدَة الكُلويّة (الكُلْيُون) بالإضافة إلى تأثيره على زيادة الإجهاد التأكسدي، والذي يمكن تحديده وتقليل اثاره السلبية عن طريق المعالجة المسبقة باستخدام مرافق الانزيم كيو١٠ في كلا الجنسين.

إضافة لذلك فقد تفاوتت مدى تأثيرات الدوكس ومرافق الانزيم كيو١٠ في كلا الجنسين حيث أظهرت الإناث مقاومة أكبر لتأثير الدوكس الضار وفائدة أكثر للتأثير الوقائي لمرافق الانزيم كيو١٠.

في النهاية فإن هذه الدراسة توصي بأن تناول المكمل الغذائي مرافق الانزيم كيو١٠ قد يكون مفيدًا في تقليل الإجهاد التأكسدي والسمية الكلوية الناجم عن تناول دواء الدوكس في كلا الجنسين.

في النهاية فإن هذه الدراسة توصي بأن تناول مكمل CoQ10 قد يكون مفيدًا في تقليل الإجهاد التأكسدي والسمية الكلوية الناجم عن تناول دواء الدوكسروبوسين في كلا الجنسين.