



## Doxorubicin-induced Cardiotoxicity is Lessened by MK-886 and Zileuton

Ahmed M. SULTAN\*, Hussam H. SAHIB & Hussein A. SAHEB<sup>1</sup>

*College of Pharmacy, University of Al-Qadisiyah, Iraq*

**SUMMARY.** One of the most successful medications for treating solid tumors and hematological malignancies is doxorubicin (DOX), Cardiotoxicity caused by DOX can be sudden or gradual. Acute DOX cardiotoxicity happens shortly after taking the medication, but chronic DOX cardiotoxicity happen months or even years later Leukotrienes (LT) are pro-inflammatory lipid mediators created by arachidonic acid oxidation via 5-lipoxygenase. Zileuton is a potent 5-lipoxygenase inhibitor that prevents the production of cysteinyl leukotrienes (Cys-LTs) and LT<sub>B4</sub> by inhibiting the enzyme. Additionally, it is used to decrease asthmatic symptoms. MK-886 indirectly reduces LT production by reducing membrane-bound 5-lipoxygenase-activating protein-mediated 5-lipoxygenase activation and translocation. It inhibits in vitro and in vivo leukotrienes production. Four groups, each consisting of six rats, were chosen at random: the control group, which received no treatment and was provided with free water and diet access; the doxorubicin group, which received a daily dose of DX (15 mg/kg i.p.); the MK group, which received 0.6 mg/kg i.p. of MK-886 30 min prior to DX administration; and the Zileuton group, which received (10 mg/ kg i.p.) of Zileuton (12). Before receiving a 70 mg/kg intraperitoneal injection of sodium thiopental to cause their death, all rats completed a three-day DX protocol. Blood sample was taken for Troponin test measuring, GSH and MDA measuring b Elisa technique and also cardiac tissue was taken for histopathological assessment. Zileuton and MK-886 administration significantly reduced the blood CTnI levels (p 0.001). Zileuton and MK-886 treatment considerably enhanced (p0.001) GSH levels and reduced MDA levels in comparison to the doxorubicin group. Both MK and Z treated groups scored as mild and with grade I and displayed statistical significance (p < 0.001) less cytoplasmic or perinuclear vacuolization and no myofibrillar loss. MK886 and Zileuton had cardio protective effect against doxorubicin cardiotoxicity; furthermore no one of them was performing better than the other.

**RESUMEN.** Uno de los medicamentos más exitosos para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas es la doxorubicina (DOX). La cardiotoxicidad causada por la DOX puede ser repentina o gradual. La cardiotoxicidad aguda por DOX ocurre poco después de tomar el medicamento, pero la cardiotoxicidad crónica por DOX ocurre meses o incluso años después. Los leucotrienos (LT) son mediadores de lípidos proinflamatorios creados por la oxidación del ácido araquidónico a través de la 5-lipoxigenasa. Zileuton es un potente inhibidor de la 5-lipoxigenasa que previene la producción de cisteinil leucotrienos (Cys-LT) y LT<sub>B4</sub> al inhibir la enzima. Además, se utiliza para disminuir los síntomas asmáticos. MK-886 reduce indirectamente la producción de LT al reducir la activación y translocación de la 5-lipoxigenasa mediada por la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa unida a la membrana. Inhibe la producción de leucotrienos in vitro e in vivo. Materiales y métodos: Se eligieron al azar cuatro grupos, cada uno compuesto por seis ratas: el grupo de control, que no recibió tratamiento y se le proporcionó acceso gratuito a agua y dieta; el grupo de doxorubicina, que recibió una dosis diaria de DX (15 mg/kg i.p.); el grupo MK, que recibió 0,6 mg/kg i.p. de MK-886 30 minutos antes de la administración de DX; y el grupo Zileuton, que recibió (10 mg/kg i.p.) de Zileuton (12). Antes de recibir una inyección intraperitoneal de 70 mg/kg de tiopental sódico para provocar su muerte, todas las ratas completaron un protocolo DX de tres días. Se tomó muestra de sangre para medición de Troponina, GSH y MDA mediante técnica Elisa y tejido cardíaco para estudio histopatológico. La administración de Zileuton y MK-886 redujo significativamente los niveles de CTnI en sangre (p 0,001). El tratamiento con Zileuton y MK-886 aumentó considerablemente (p < 0,001) los niveles de GSH y redujo los niveles de MDA en comparación con el grupo de doxorubicina. Ambos grupos tratados con MK y Z puntuaron como leves y con grado 1 y mostraron significación estadística (p<0,001) menos vacuolización citoplásmica o perinuclear y sin pérdida miofibrilar. MK886 y Zileuton tuvieron efecto cardioprotector contra la cardiotoxicidad por doxorubicina; además, ninguno de ellos se desempeñaba mejor que el otro.

**KEY WORDS:** cardiotoxicity, doxorubicin, MK-886, oxidative stress, zileuton.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* Ahmed.sultan@qu.edu.iq