



The Effect of Memantine Hydrochloride on Cisplatin-induced Toxicity with Reference to Hepatic and Haematological Alterations in Mice

Nadia A. SALIH^{1,*} & Banan K. AL-BAGGOU²

¹ *Pharmacology, Department of Basic Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Sulaimani, Sulaimani, Iraq*

² *Department of Pharmacology and Toxicology, College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq*

SUMMARY. Cisplatin is one of the most active cytotoxic drugs and a widely utilised anti-cancer agent which is used to treat various types of cancer. The use of cisplatin is limited due to its main side effects, including, hepatotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity and haematological toxicity which may arise from free radical damage. There is evidence to show that memantine reduces oxidative stress-induced damage. This study was conducted to explore the possible protective role of memantine by pre-treatment with two different therapeutic doses –5mg/kg and 10mg/kg– of orally administered memantine, which is used as an agent to minimise the toxic side effects of an injection of 4 mg/kg cisplatin. A total of 75 male BALB/c mice were divided into five groups of 15, as follows: G1, no treatment; G2, cisplatin treatment; G3, memantine treatment; G4, pre-treatment with 5 mg/kg of memantine combined with 4mg/kg of cisplatin; and G5, pre-treatment with 10 mg/kg of memantine combined with 4 mg/kg of cisplatin. Liver biochemical investigations were carried out and oxidative stress markers noted along with a weekly calculation of the weight of the mice and a measurement of the haematological parameters. At the end of the experimental period, the mice were euthanised to histopathologically examine their liver tissues. Using the immunohistochemistry technique and special test kits, the expression scores of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in the liver of the mice were taken. The results revealed that the mice in G2 showed a significant elevation in blood alkaline phosphatase (ALP), creatine kinase (CK), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) and malondialdehyde (MDA). There was a high expression of nAChRs in parallel with a decline in the levels of glutathione (GSH), glutathione transferase (GST), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX). Moreover, the histopathological examination of the livers reflected marked injury; in G3 and G4 these parameters were significantly ameliorated, and the results were similar to those for G1, indicating a protective effect. The nAChR score showed a higher expression in G2 compared with that in G3, G4 and G5. There was a loss of weight in G2 while in G3, G4, and G5 the mice were of normal weight and resembled those in G1. Blood picture examinations in G2 showed a higher level of white blood cell corpuscles (WBC) and a lower level of red blood cell count (RBC), haemoglobin (HB) and packed cell volume (PCV). These findings showed that pre-treatment with a therapeutic dose of 5 mg/kg of memantine offered partial protection while a higher therapeutic dose of 10 mg/kg memantine provided complete protection against cisplatin. This may draw attention to and prioritise the use of memantine for decreasing the main side effects of cisplatin.

RESUMEN. El cisplatino es uno de los fármacos citotóxicos más activos y un agente anticanceroso ampliamente utilizado para tratar varios tipos de cáncer. El uso de cisplatino está limitado debido a sus efectos secundarios principales, que incluyen hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y toxicidad hematológica, que pueden surgir del daño causado por los radicales libres. Hay pruebas que demuestran que la memantina reduce el daño inducido por el estrés oxidativo. Este estudio se realizó para explorar el posible papel protector de la memantina mediante el tratamiento previo con dos dosis terapéuticas diferentes (5 mg/kg y 10 mg/kg) de la memantina administrada por vía oral, que se utiliza como agente para minimizar los efectos secundarios tóxicos de una inyección de 4 mg/kg de cisplatino. Un total de 75 ratones BALB/c macho se dividieron en cinco grupos de 15, como sigue: G1, sin tratamiento; G2, tratamiento con cisplatino; G3, tratamiento con memantina; G4, tratamiento previo con 5 mg/kg de memantina combinada con 4 mg/kg de cisplatino; y G5, tratamiento previo con 10 mg/kg de memantina combinada con 4 mg/kg de cisplatino. Se realizaron investigaciones bioquímicas del hígado y se observaron marcadores de estrés oxidativo junto con un cálculo semanal del peso de los ratones y una medición de los parámetros hematológicos. Al final del período experimental, los ratones se sometieron a eutanasia para examinar histopatológicamente sus tejidos hepáticos. Utilizando la técnica de inmunohistoquímica y los kits de prueba especiales, se tomaron las puntuaciones de expresión de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) en el hígado de los ratones. Los resultados revelaron que los ratones en G2 mostraron un aumento significativo en la fosfatasa alcalina (ALP), creatina quinasa (CK), alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) y malondialdehído (MDA). Hubo una alta expresión de nAChRs en paralelo con una disminución en los niveles de glutatión (GSH), glutatión transferasa (GST), superóxido dismutasa (SOD), catalasa

(CAT) y glutatión peroxidasa (GPX). Además, el examen histopatológico de los hígados reflejaba una lesión marcada; en G3 y G4, estos parámetros mejoraron significativamente y los resultados fueron similares a los de G1, lo que indica un efecto renoprotector. La puntuación nAChR mostró una mayor expresión en G2 en comparación con la de G3, G4 y G5. Hubo una pérdida de peso en G2, mientras que en G3, G4 y G5 los ratones tenían un peso normal y se parecían a los de G1. Los exámenes de imagen de la sangre en G2 mostraron un nivel más alto de glóbulos blancos (WBC) y un nivel más bajo de recuento de glóbulos rojos (RBC), hemoglobina (HB) y volumen de células empaquetadas (PCV). Estos hallazgos mostraron que el tratamiento previo con una dosis terapéutica de 5 mg/kg de memantina ofrecía una protección parcial, mientras que una dosis terapéutica más alta de 10 mg/kg de memantina proporcionaba una protección completa contra el cisplatino. Esto debe llamar la atención y priorizar el uso de memantina para disminuir los principales efectos secundarios del cisplatino.

KEY WORDS: cisplatin, enzymatic and non-enzymatic antioxidants, haematological parameter, hepatic function, memantine, nAChRs and weight loss.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* nadiasalih9@gmail.com