

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 2/03/2028



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

GUILHERME EDUARDO ROCHA SILVA

**INDUÇÃO DE ESTRESSE OXIDATIVO E
COMPROMETIMENTO FUNCIONAL PELA
DOXORRUBICINA EM GLÂNDULAS SALIVARES DE RATOS**

Araçatuba - SP
2025

GUILHERME EDUARDO ROCHA SILVA

**INDUÇÃO DE ESTRESSE OXIDATIVO E
COMPROMETIMENTO FUNCIONAL PELA
DOXORRUBICINA EM GLÂNDULAS SALIVARES DE RATOS**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Saúde Bucal da Criança

Orientador: Prof. Dr. Antonio Hernandez Chaves Neto

Araçatuba - SP
2025

Catálogo-na-Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S586i

Silva, Guilherme Eduardo Rocha.

Indução de estresse oxidativo e comprometimento funcional pela doxorrubicina em glândulas salivares de ratos / Guilherme Eduardo Rocha Silva. - Araçatuba, 2025

52 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientador: Prof. Antonio Hernandes Chaves Neto

1. Doxorrubicina 2. Antraciclinas 3. Saliva 4. Glândulas salivares 5. Estresse oxidativo I. T.

Black D27
CDD 617.645

Claudio Hideo Matsumoto – CRB-8/5550

Dedico este trabalho,

À minha família,

Aos meus pais, Jorge e Fátima, pelo esforço e dedicação de toda uma vida, que me permitiram estar aqui hoje.

À minha mãe, professora, que desde pequeno me ensinou com amor a importância da educação e que é meu maior exemplo, tanto como educadora quanto como mãe. Ao meu pai, que me ensinou a dedicação, a perseverança e a integridade com seu exemplo diário. À minha irmã, Maria Clara, pela amizade e por compartilhar comigo a alegria das pequenas e grandes conquistas. Por acreditarem nos meus sonhos e me ajudarem a construí-los.

Amo vocês.

Ao meu amor, Kalisto,

Por escolher trilhar este desafio ao meu lado, por me apoiar incondicionalmente e por estar presente em cada momento, mesmo nos dias mais difíceis ou à distância. Por transformar o comum em especial e por ser quem eu quero dividir até as pequenas rotinas e o fim de cada dia. Obrigado por viver este processo com tanto amor. Eu te amo muito e sou imensamente grato por ter você na minha vida, por tudo o que vivemos e pelo que seguimos construindo juntos.

A todos vocês, meu amor e minha gratidão, hoje e sempre.

AGRADECIMENTOS

A Deus,

Por me guiar ao longo deste caminho e por me conceder a oportunidade e a perseverança para chegar até aqui.

À minha família,

Pelo amor incondicional, pelo cuidado e pelas orações que sempre fizeram por mim. Aos meus pais, Jorge e Fátima, por serem presença constante, exemplo de dedicação e integridade, e por me apoiarem em cada etapa da minha vida. À minha irmã, Maria Clara, pela parceria, pelas risadas compartilhadas e, claro, pelas fotos das nossas cachorrinhas, que sempre alegram meus dias. Obrigado por caminharem comigo em todos os momentos. Eu amo vocês.

Ao meu namorado, Kalisto,

Por sua cumplicidade, pelo apoio constante, pela escuta atenta e por recarregar minhas energias. Por trilhar cada dia deste processo comigo, tornando os momentos difíceis mais leves e os dias bons ainda mais especiais. Eu te amo muito e sou imensamente grato por ter você na minha vida.

Ao meu orientador, Professor Antonio Hernandes Chaves Neto,

Mais do que um professor, um grande exemplo de competência, dedicação e humanidade. Agradeço por toda a orientação, pela maestria com que ensinou, e por possibilitar que eu alcançasse não apenas os resultados deste trabalho, mas também todo o aprendizado do mestrado.

À Ana Clara Emílio Padovezi e à Pró-Reitoria de Pesquisa,

Agradeço à Ana Clara por dividir este projeto comigo e por sua dedicação em cada etapa da pesquisa. Também agradeço à Pró-Reitoria de Pesquisa pelo apoio que possibilitou essa colaboração (ICSB, processo 1/2024 – 18784).

Aos amigos e colegas de laboratório,

Agradeço aos pós-graduandos Rayara, Larissa, Renan e Yasmin, e aos alunos de iniciação científica José Vitor, Rafaela, Isabel, Maria Clara, Camila, Gabriela e Leonardo. Muito obrigado pelas trocas, pelo aprendizado e por toda ajuda durante os experimentos. Cada um de vocês contribuiu de forma única para a minha formação, e sou extremamente grato por isso.

Às professoras Cristiane Furuse, Mariza Akemi Matsumoto e à técnica Gisele Mitsuy Kayahara Valente,

Agradeço pelo suporte dedicado no processamento histológico e pelo conhecimento que agregou significativamente ao desenvolvimento do meu trabalho.

À professora Cristina Antoniali Silva e ao Projeto Sorriso Feliz,

Agradeço à professora Cristina por abrir as portas do Projeto Sorriso Feliz, que me apoiou não apenas financeiramente (processo 3450/2023), mas também contribuiu significativamente para minha formação. Pude atender crianças e auxiliar alunos de graduação, experiências que enriqueceram minha trajetória acadêmica e profissional.

À professora Cintia Bárbara Zocolotto,

Minha professora do ensino médio, que, com seu trabalho, incentivou a mim e a muitos outros alunos a explorar novos caminhos. Obrigado por mostrar, com dedicação, como ensinar é inspirar e influenciar. É gratificante acompanhar seu trabalho até hoje e perceber o impacto que continua tendo em tantos jovens.

Aos amigos que a pós-graduação trouxe,

Yuri, Leonardo, Priscila, João, Beatriz e Pedro, agradeço não só pelas trocas acadêmicas, muitas vezes diferentes por sermos de áreas distintas, mas também pela amizade fora da faculdade. Pelos momentos que compartilhamos, pelas risadas, pela parceria e por todas as experiências que tornaram este processo mais especial e confortável. Fico feliz por ter conhecido cada um de vocês.

Aos amigos de Campo Grande,

Ludimilla, Vinícius, Ana Clara, Paula, Débora e Carol, que, mesmo à distância, permaneceram como porto seguro durante este processo. A amizade de vocês significa muito para mim.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,

Por meio do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Prof. Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem, e do vice-diretor, Prof. Luciano Tavares Angelo Cintra, pelo apoio e dedicação que possibilitaram nossa formação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP,

Representado pelo coordenador Prof. Assoc. Rogério de Castilho Jacinto, pela competência e qualidade na condução do programa de pós-graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES,

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

***“It’s a marathon run or a
mountain you scaled without
thinking of size”***

Lorde, 2013

RESUMO

SILVA, G. E. R. **Indução de estresse oxidativo e comprometimento funcional pela doxorubicina em glândulas salivares de ratos.** 2025. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2025.

Este estudo investigou o impacto da doxorubicina (Dox) sobre os parâmetros funcionais, bioquímicos e redox das glândulas salivares de ratos. Ratos machos Wistar (seis semanas de idade) foram distribuídos aleatoriamente em três grupos (n=12/grupo): Controle (solução salina), Dox2,5 (2,5 mg/kg) e Dox5,0 (5,0 mg/kg). Os tratamentos foram administrados semanalmente por via intraperitoneal durante três semanas consecutivas. Uma semana após a última administração, foi coletada saliva estimulada por pilocarpina, e as glândulas parótidas e submandibulares foram removidas para análise. Ambos os grupos tratados com Dox apresentaram redução no peso corporal e no peso das glândulas salivares; entretanto, apenas o grupo Dox5,0 apresentou diminuição no consumo de ração, redução da área acinar da parótida e aumento do tecido conjuntivo. A análise da saliva demonstrou que o grupo Dox5,0 apresentou diminuição no fluxo salivar, proteína total, amilase, cálcio, fosfato e cloreto, enquanto o grupo Dox2,5 apresentou redução na proteína total e na amilase; os níveis de sódio e potássio, o pH e a capacidade tamponante permaneceram inalterados. O tratamento com Dox5,0 aumentou o status oxidante total e o dano oxidativo a lipídios e proteínas na glândula parótida, bem como os níveis de ácido úrico, glutathione reduzida, superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. Na glândula submandibular, o Dox5,0 elevou o status oxidante total, o ácido úrico e a catalase, enquanto o Dox2,5 aumentou o ácido úrico e a catalase na glândula parótida. Esses resultados indicam que a doxorubicina compromete tanto a quantidade quanto a qualidade da saliva, promovendo estresse oxidativo e alterações estruturais, principalmente nas glândulas parótidas, com efeitos mais pronunciados na dose de 5,0 mg/kg.

Palavras-chave: doxorubicina; antraciclina; saliva; glândulas salivares; estresse oxidativo.

ABSTRACT

SILVA, G. E. R. **Induction of oxidative stress and functional impairment by Doxorubicin in rat salivary glands.** 2025. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2025.

This study investigated the impact of Dox on the functional, biochemical, and redox parameters of salivary glands in rats. Male Wistar rats (six weeks old) were randomly allocated into three groups (n=12/group): Control (saline solution), Dox2.5 (2.5 mg/kg), and Dox5.0 (5.0 mg/kg, equivalent to the human therapeutic dose of 20 mg/m²). Treatments were administered weekly via intraperitoneal injection for three consecutive weeks. One week after the final administration, pilocarpine-stimulated saliva was collected, and the parotid and submandibular glands were harvested for analysis. Both Dox-treated groups showed decreases in body weight and salivary gland weight; however, only Dox5.0 reduced feed intake, decreased the parotid acinar area, and increased connective tissue. Saliva assessment demonstrated that Dox5.0 decreased flow rate, total protein, amylase, calcium, phosphate, and chloride, while Dox2.5 reduced total protein and amylase; sodium and potassium levels, pH, and buffering capacity remained unchanged. Dox5.0 increased total oxidant status and lipid and protein oxidative damage in parotid glands, as well as uric acid, reduced glutathione, superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. Analysis of submandibular glands showed that Dox5.0 elevated total oxidant status, uric acid, and catalase, while Dox2.5 increased uric acid and catalase in the parotid gland. These findings indicate that Doxorubicin impairs both the quantity and quality of saliva, promoting oxidative stress and structural alterations, particularly in the parotid glands, with more pronounced effects at the 5.0 mg/kg dose.

Keywords: doxorubicin; anthracycline; saliva; salivary glands; oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1 Efeitos da Dox nos parâmetros histomorfométricos das glândulas salivares. Fotomicrografias da glândula parótida (A, B e C) e da glândula submandibular (G, H e I), e análises histomorfométricas da área acinar (D e J), área dos ductos (E e K) e tecido conjuntivo (F e L). Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão, com tamanhos amostrais de 9, 9 e 8 ratos por grupo, respectivamente. Os dados foram analisados por ANOVA one-way seguida do teste post hoc de Tukey. Para todas as análises ($** p < 0.01$, $*** p < 0.001$, $**** p < 0.0001$). Barra de escala: 40 μ m. Abreviações: TC, tecido conjuntivo; TGC, túbulos convolutos granulares. Símbolos: asterisco branco indica ácinos glandulares; asterisco preto indica ducto estriado; seta preta indica ducto intercalar.....26
- Fig. 2 Efeitos da Dox no fluxo salivar e nos parâmetros bioquímicos. Foram avaliados: fluxo salivar/peso corporal (A); fluxo salivar/peso da glândula (B); pH (C); capacidade tamponante (D); proteína total (E); atividade da amilase (F); atividade da amilase/proteína total (G); cálcio (H); fosfato (I); cloreto (J); sódio (K); potássio (L). Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão para dados paramétricos ou mediana (25–75%) para dados não paramétricos, com tamanhos amostrais de 12, 12 e 11 ratos por grupo, respectivamente. Os dados foram analisados por ANOVA one-way seguida do teste post hoc de Tukey (dados paramétricos) ou pelo teste de Kruskal–Wallis seguido do teste de Dunn (dados não paramétricos). Para todas as análises ($* p < 0.05$, $** p < 0.01$, $*** p < 0.001$, $**** p < 0.0001$)28
- Fig. 3 Efeitos da Dox sobre o status oxidante total (A), TBARs (B) e proteína carbonilada (C) nas glândulas salivares de ratos Wistar após 3 semanas de tratamento. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão para dados paramétricos ou mediana (25–75%) para dados não paramétricos, com tamanhos amostrais de 12, 12 e 11 ratos por grupo, respectivamente. Os dados foram analisados por ANOVA one-way seguida do teste *post hoc* de Tukey (dados paramétricos) ou pelo teste de Kruskal–Wallis seguido do teste de Dunn (dados não paramétricos). Para todas as análises ($** p < 0.01$, $*** p < 0.001$)31
- Fig. 4 Efeitos da Dox sobre a capacidade antioxidante total (A), ácido úrico (B) e GSH (C) nas glândulas salivares de ratos Wistar após 3 semanas de tratamento. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão, com tamanhos amostrais de 12, 12 e 11 ratos por grupo, respectivamente. Os dados foram analisados por

ANOVA one-way seguida do teste <i>post hoc</i> de Tukey. Para todas as análises (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)	33
Fig. 5 Efeitos da Dox sobre a atividade da SOD (A), CAT (B) e GPx (C) nas glândulas salivares de ratos Wistar após 3 semanas de tratamento. Os dados estão expressos como média $\pm$ desvio-padrão para dados paramétricos ou mediana (25–75%) para dados não paramétricos, com tamanhos amostrais de 12, 12 e 11 ratos por grupo, respectivamente. Os dados foram analisados por ANOVA one-way seguida do teste de Tukey (dados paramétricos) ou pelo teste de Kruskal–Wallis seguido do teste de Dunn (dados não paramétricos). Para todas as análises (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).....	35
Fig. 6 Representação esquemática dos mecanismos subjacentes à disfunção das glândulas salivares induzida pela doxorubicina. O estresse oxidativo causado pela Dox induz dano histomorfométrico e funcional, comprometendo a secreção e a composição da saliva	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Efeitos da doxorubicina no peso corpóreo, consumo alimentar e hídrico, peso e índice das glândulas salivares, e proteína total das glândulas salivares	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Dox	Doxorrubicina
mg/kg	miligramas por quilograma
m ²	metro quadrado
NaCl	cloreto de sódio (solução salina)
mL	mililitro
g	grama
µm	micrômetro
mM	milimolar
µmol	micromol
TOS	Total Oxidant Status (Status Oxidante Total)
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances (Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico)
DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazina
TAC	Total Antioxidant Capacity (Capacidade Antioxidante Total)
GSH	Glutathiona reduzida
SOD	Superóxido dismutase
CAT	Catalase
GPx	Glutathiona peroxidase
UV-Vis	Ultravioleta-Visível (espectrofotometria)
ANOVA	Analysis of Variance (Análise de Variância)
SD	Standard Deviation (Desvio Padrão)
pH	Potencial Hidrogeniônico
mmol/L	milimol por litro

μL	microlitro
p/v	proporção peso/volume
v/v	proporção volume/volume
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
EU	European Union (União Europeia)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 MATERIAL E MÉTODOS	17
2.1 Animais e Aspectos Éticos	17
2.2 Delineamento Experimental	17
2.3 Coleta de Saliva, Fluxo Salivar, pH e Capacidade Tamponante	18
2.4 Coleta e Armazenamento de Amostras de Tecido	19
2.5 Processamento Histológico e Análise Histomorfométrica	19
2.6 Parâmetros Bioquímicos	20
2.6.1 Análises bioquímicas salivares	20
2.7 Análises Bioquímicas das Glândulas Salivares	20
2.7.1 Preparo do homogenato	20
2.8 Dano Oxidativo	21
2.9 Efeitos da Dox na Defesa Antioxidante não Enzimática Tecidual	21
2.9.1 Capacidade antioxidante total não enzimática	21
2.9.2 Determinação da concentração de ácido úrico	21
2.9.3 Determinação da concentração de GSH	22
2.10 Efeitos da Dox na defesa antioxidante enzimática tecidual	22
2.10.1 Avaliação da atividade da SOD	22
2.10.2 Avaliação da atividade da CAT	22
2.10.3 Avaliação da atividade da GPx	22
3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
4 RESULTADOS	24
5 DISCUSSÃO	36
6 CONCLUSÃO	42
7 REFERÊNCIAS	43
ANEXOS	51

1 INTRODUÇÃO*

O câncer é caracterizado por alterações genéticas que conferem às células capacidade de proliferação descontrolada, resistência à morte celular, invasão tecidual e disseminação metastática causadas por múltiplas alterações genéticas (Swanton et al. 2024). É a segunda principal causa de morbidade e mortalidade global, com aproximadamente 20 milhões de novos casos e 9,7 milhões de mortes anualmente (World Health Organization, 2024). Em crianças e adolescentes, é a principal causa de morte relacionada a doenças, com uma estimativa de 7.930 novos casos anuais no Brasil entre 2023 e 2025 (Instituto Nacional de Câncer, 2023). As abordagens terapêuticas incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia (Peters, 2024; Zafar et al. 2025). A quimioterapia é amplamente utilizada, mas causa efeitos adversos sistêmicos, como náuseas, vômitos, alopecia e supressão da medula óssea. No trato gastrointestinal, pode induzir mucosite (Mattioli et al. 2023) e prejudicar a saúde bucal, favorecendo cárie e doença periodontal, principalmente devido à hipossalivação, alteração da microbiota oral e limitações de higiene (Seremidi et al. 2025; Zhang et al. 2023).

A doxorubicina (Dox), um antibiótico da classe das antraciclinas (Cagel et al. 2017), é amplamente utilizada contra tumores hematológicos e sólidos, incluindo leucemias, linfomas, sarcomas e carcinomas (Bonadonna et al. 1969; Gautam et al. 2025). Sua citotoxicidade envolve a intercalação no DNA, formação de adutos, quebras de dupla fita e inibição da topoisomerase II, comprometendo a integridade genômica e ativando vias de apoptose (Gautam et al. 2025; Mattioli et al. 2023). Além desses mecanismos, a doxorubicina também sofre redução enzimática, gerando espécies reativas de oxigênio, como ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila. O estresse oxidativo resultante desempenha papel central na mediação da sua toxicidade (Mattioli et al. 2023). A acumulação mitocondrial intensifica esse processo, danificando o DNA mitocondrial, prejudicando a cadeia respiratória e suprimindo as defesas antioxidantes (Gautam et al. 2025; Kong et al., 2022). Esses mecanismos explicam sua toxicidade em múltiplos sistemas, relatada nos sistemas cardíaco (Gautam et al. 2025), hepático (Kalender et al. 2005), neurológico (Cardoso et al. 2020), renal (Wang et al. 2025) e reprodutivo (Borovskaya et al. 2025). No entanto, os efeitos da Dox nas glândulas salivares ainda são pouco compreendidos.

* Formatado de acordo com a Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology-
<https://link.springer.com/journal/210/submission-guidelines>

Embora a detecção de Dox na saliva tenha sido relatada (Bressolle et al. 1992; Celio et al. 1983), seus efeitos orais são pouco investigados. As manifestações descritas incluem xerostomia, hipossalivação (Stolze et al. 2022), mucosite (Mattioli et al. 2023), disgeusia (Wickham et al. 1999) e maior risco à cárie e doença periodontal, em decorrência de alterações salivares. (Soutome et al. 2021). Em roedores, a Dox interfere na odontogênese, prejudicando a formação da dentina (Dahl e Strømme Koppang 1985; Satoh et al. 2001), e afeta o osso alveolar (Srivichit et al. 2024). Alterações também foram descritas nas glândulas submandibulares, incluindo vacuolização citoplasmática (Jirakulsomchok et al. 1983), atrofia acinar (Mansy et al. 2020) e infiltrado inflamatório com núcleos pleomórficos (Yurdabakan et al. 2022). Entretanto, as consequências funcionais e estruturais nas glândulas salivares e na bioquímica da saliva permanecem pouco exploradas.

A saliva, secretada pelas glândulas salivares maiores (parótida, submandibular, sublingual) e menores (Huang et al. 2023), é essencial para a homeostase bucal, contribuindo para a digestão, lubrificação, proteção da mucosa, defesa antimicrobiana, reparo tecidual, tamponamento e equilíbrio mineral (Schwerdt et al. 2025). Sua composição complexa inclui proteínas, peptídeos (Vila et al. 2019), eletrólitos (Pampani et al. 2024) e antioxidantes (Klimiuk et al. 2021; Zalewska et al. 2021). Em roedores, agentes como 5-fluorouracil (Bomfin et al. 2017; Gastón et al. 2025), oxaliplatina, bevacizumabe (Gastón et al. 2025) e paclitaxel (Tykhonovych et al. 2024) prejudicam os sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, alterando o fluxo, composição e função salivares. Considerando a associação entre quimioterápicos e comprometimentos orais, e a toxicidade da Dox mediada pelo estresse oxidativo (Stolze et al. 2022), este estudo objetivou investigar os efeitos a longo prazo da exposição cumulativa à Dox nos parâmetros funcionais, bioquímicos e redox das glândulas parótida e submandibular de ratos Wistar adultos jovens. A hipótese nula assumiu que a Dox não provoca alterações significativas nesses parâmetros.

6 CONCLUSÃO



Fig. 6 Representação esquemática dos mecanismos subjacentes à disfunção das glândulas salivares induzida pela doxorubicina. O estresse oxidativo causado pela Dox induz dano histomorfométrico e funcional, comprometendo a secreção e a composição da saliva

A Dox compromete a estrutura e a função das glândulas salivares de forma dose dependente, com efeitos mais pronunciados na dose de 5,0 mg/kg. As alterações observadas indicam que o estresse oxidativo desempenha um papel crucial nesse processo, afetando diretamente a função salivar e a homeostase da cavidade oral (Fig. 6). Esses achados contribuem para compreender como a quimioterapia pode impactar negativamente a saúde bucal e reforçam a importância de buscar estratégias para minimizar e prevenir esses efeitos em pacientes submetidos ao tratamento oncológico.

7 REFERÊNCIAS

- Aebi H (1984) Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 105:121–126. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)
- Afonso AI, Amaro-Leal Â, Machado F et al (2023) Doxorubicin dose-dependent impact on physiological balance-a holistic approach in a rat model. *Biology* 12:1031. <https://doi.org/10.3390/biology12071031>
- Alsyad KM (2024) Ameliorative impacts of propolis against testicular toxicity promoted by doxorubicin. *Vet World* 17:421–426. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.421-426>
- Badi RM, Khaleel EF, Satti HH, Monir R (2024) Eriodictyol attenuates doxorubicin-induced nephropathy by activating the AMPK/Nrf2 signalling pathway. *J Tradit Complement Med* 14:203-214. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2023.11.003>
- Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD (2000) The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 1:11-21. <https://doi.org/10.1038/35036035>
- Beutler E, Duron O, Kelly BM (1963) Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 61:882–888
- Biondo LA, Lima Junior EA, Souza CO et al (2016) Impact of doxorubicin treatment on the physiological functions of white adipose tissue. *PLoS One* 11:e0151548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151548>
- Bomfin LE, Braga CM, Oliveira TA et al (2017) 5-Fluorouracil induces inflammation and oxidative stress in the major salivary glands affecting salivary flow and saliva composition. *Biochem Pharmacol* 145:34-45. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.08.024>
- Bonadonna G, Monfardini S, De Lena M, Fossati-Bellani F (1969) Clinical evaluation of adriamycin, a new antitumour antibiotic. *Br Med J* 3:503-506. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5669.503>
- Borovskaya TG, Vychuzhanina AV, Schemerova YuA et al (2025) Genoprotective properties of para-tyrosol against doxorubicin-induced DNA damage in sperm and testicular tissue cells of rats. *Bull Exp Biol Med* 178:567-570. <https://doi.org/10.1007/s10517-025-06374-2>
- Bressolle F, Jacquet JM, Galtier M, Jourdan J, Donadio D, Rossi JF (1992) Doxorubicin and doxorubicinol plasma concentrations and excretion in parotid saliva. *Cancer Chemother Pharmacol* 30:215-218. <https://doi.org/10.1007/BF00686315>
- Buege JA, Aust SD (1978) Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 52:302–310. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(78)52032-6)
- Cagel M, Grotz E, Bernabeu E, Moretton MA, Chiappetta DA (2017) Doxorubicin: nanotechnological overviews from bench to bedside. *Drug Discov Today* 22:270-281. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.005>
- Cardoso CV, Barros MP, Bachi ALL et al (2020) Chemobrain in rats: behavioral, morphological, oxidative and inflammatory effects of doxorubicin administration. *Behav Brain Res* 378:112233. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112233>

- Carl W (1995) Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 7:320-324. <https://doi.org/10.1097/00001622-199507000-00005>
- Catalán MA, Nakamoto T, Melvin JE (2009) The salivary gland fluid secretion mechanism. *J Med Invest* 56:192-196. <https://doi.org/10.2152/jmi.56.192>
- Celio LA, DiGregorio GJ, Ruch E, Pace J, Piraino AJ (1983) Doxorubicin and 5-fluorouracil plasma concentrations and detectability in parotid saliva. *Eur J Clin Pharmacol* 24:261-266. <https://doi.org/10.1007/BF00613829>
- Cella PS, Matos RLN, Marinello PC et al (2024) Doxorubicin causes cachexia, sarcopenia, and frailty characteristics in mice. *PLoS One* 19:e0301379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301379>
- Chang WT, Wu CC, Liao IC et al (2023) Dapagliflozin protects against doxorubicin-induced nephrotoxicity associated with nitric oxide pathway-A translational study. *Free Radic Biol Med* 208:103-111. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.013>
- Cortés-Mateus KS, Holub K, Racca F, Grau JJ, Capdevila J (2018) Concurrent palliative external radiotherapy with sorafenib or doxorubicin for bulky differentiated thyroid carcinoma: a case report. *Oncol Lett* 16:4085-4089. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9069>
- Dahl JE, Strømme Koppang H (1985) Renewal and migration of rat incisor mesenchymal cells after doxorubicin administration. *Acta Odontol Scand* 43:97-102. <https://doi.org/10.3109/00016358509046493>
- Dehpour AR, Abdollahi M, Alghasi H (1995) Effects of lithium on rat parotid and submandibular gland functions. *Gen Pharmacol* 26:851-854. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(94\)00248-1](https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)00248-1)
- Dziegiel P, Murawska-Ciałowicz E, Jethon Z et al (2003) Melatonin stimulates the activity of protective antioxidative enzymes in myocardial cells of rats in the course of doxorubicin intoxication. *J Pineal Res* 35:183-187. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.00079.x>
- Eisvand F, Imenshahidi M, Ghasemzadeh Rahbardar M et al (2022) Cardioprotective effects of alpha-mangostin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Phytother Res* 36:506-524. <https://doi.org/10.1002/ptr.7356>
- Erel O (2005) A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 38:1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>
- Gastón DC, Evelin B, Josefina PD et al (2025) Bevacizumab and cytostatics induce oxidative changes in the submandibular gland of male rats. *Arch Oral Biol* 174:106248. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2025.106248>
- Gautam S, Joshi S, Jindal P et al (2025) Recent doxorubicin-conjugates in cancer drug delivery: Exploring conjugation strategies for enhanced efficacy and reduced toxicity. *Int J Pharm* 675:125556. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125556>
- Gedikli E, Barış VÖ, Yersal N, Dinçsoy AB, Müftüoğlu SF, Erdem A (2023) Taurine protects doxorubicin-induced hepatotoxicity via its membrane-stabilizing effect in rats. *Life* 13:2031. <https://doi.org/10.3390/life13102031>

- Gastón DC, Evelin B, Josefina PD et al (2025) Bevacizumab and cytostatics induce oxidative changes in the submandibular gland of male rats. *Arch Oral Biol* 174:106248. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2025.106248>
- Gautam S, Joshi S, Jindal P et al (2025) Recent doxorubicin-conjugates in cancer drug delivery: Exploring conjugation strategies for enhanced efficacy and reduced toxicity. *Int J Pharm* 675:125556. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125556>
- Gedikli E, Barış VÖ, Yersal N, Dinçsoy AB, Müftüoğlu SF, Erdem A (2023) Taurine protects doxorubicin-induced hepatotoxicity via its membrane-stabilizing effect in rats. *Life* 13:2031. <https://doi.org/10.3390/life13102031>
- Gilleron M, Marechal X, Montaigne D, Franczak J, Nevriere R, Lancel S (2009) NADPH oxidases participate to doxorubicin-induced cardiac myocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 388:727-731. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.085>
- Hara Y, Temma K, Sekiya Z, Chugun A, Kondo H (2000) Molecular mechanism of doxorubicin-induced anticholinergic effect in guinea-pig atria. *Can J Physiol Pharmacol* 78:483-489.
- Hartree EF (1972) Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Anal Biochem* 48:422-427. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90094-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90094-2)
- Herman EH, Zhang J, Chadwick DP, Ferrans VJ (2000) Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 45:329-334. <https://doi.org/10.1007/s002800050048>
- Huang Z, Yang X, Huang Y et al (2023) Saliva: a new opportunity for fluid biopsy. *Clin Chem Lab Med* 61:4-32. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0793>
- Ijaz MU, Yaqoob S, Hamza A et al (2024) Apigetrin ameliorates doxorubicin prompted testicular damage: biochemical, spermatological and histological based study. *Sci Rep* 14:9049. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59392-x>
- Imosemi IO, Owumi SE, Arunsi UO (2022) Biochemical and histological alterations of doxorubicin-induced neurotoxicity in rats: protective role of luteolin. *J Biochem Mol Toxicol* 36:e22962. <https://doi.org/10.1002/jbt.22962>
- Instituto Nacional de Câncer (2023) Síntese de resultados e comentários. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Accessed 6 Aug 2025
- Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B (2003) Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 11:207-225. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0407-7>
- Jirakulsomchok D, Yu JH, Sheetz JH, Schneyer CA (1983) Effects of adriamycin on calcium concentration and morphology of mouse salivary glands. *J Oral Pathol* 12:491-501. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1983.tb00361.x>

- Kalender Y, Yel M, Kalender S (2005) Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats: The effects of vitamin E and catechin. *Toxicology* 209:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.12.003>
- Kang Y, Wang W, Zhao H, Qiao Z, Shen X, He B (2017) Assessment of subclinical doxorubicin-induced cardiotoxicity in a rat model by speckle-tracking imaging. *Arq Bras Cardiol* 109:132-139. <https://doi.org/10.5935/abc.20170097>
- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al (2007) Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109:820-831. <https://doi.org/10.1002/cncr.22484>
- Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H (1990) Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther* 47:219-231. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(90\)90088-j](https://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90088-j)
- Kelishomi RB, Ejtemaemehr S, Tavangar SM, Rahimian R, Mobarakeh JI, Dehpour AR (2008) Morphine is protective against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. *Toxicology* 243:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.09.026>
- Khairnar SI, Kulkarni YA, Singh K (2025) Cardioprotective effect of chelidonic acid against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats. *Rev Port Cardiol* 44:141-153. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2024.06.003>
- Klimiuk A, Zalewska A, Knapp M, Sawicki R, Ładny JR, Maciejczyk M (2021) Salivary gland dysfunction in patients with chronic heart failure is aggravated by nitrosative stress, as well as oxidation and glycation of proteins. *Biomolecules* 11:119. <https://doi.org/10.3390/biom11010119>
- Kong CY, Guo Z, Song P et al (2022) Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *Int J Biol Sci* 18:760-770. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65258>
- Kremer LCM, Caron HN (2004) Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 351:120-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048113>
- Kuiken NSS, Rings EHHM, Tissing WJE (2015) Risk analysis, diagnosis and management of gastrointestinal mucositis in pediatric cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 94:87-97. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.009>
- Liao W, Rao Z, Wu L, Chen Y, Li C (2022) Cariporide attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats by inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis partly through regulation of Akt/GSK-3 β and sirt1 signaling pathway. *Front Pharmacol* 13:850053. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.850053>
- Lilienthal B (1955) Buffering systems in the mouth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 8:828-841. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(55\)90241-3](https://doi.org/10.1016/0030-4220(55)90241-3)
- Liu Z, Yang Q, Cai N, Jin L, Zhang T, Chen X (2019) Enigmatic differences by sex in cancer incidence: evidence from childhood cancers. *Am J Epidemiol* 188:1130-1135. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz058>

- Logan DM, Stewart DJ (1986) The importance of dose intensity of doxorubicin administration in non-Hodgkin's lymphoma. A case report. *Am J Clin Oncol* 9:315-317.
- Makipour A, Hosseinifar S, Khazaeel K, Tabandeh MR, Jamshidian J (2024) Protective effect of *Chlorella vulgaris* on testicular damage, sperm parameters, androgen production, apoptosis and oxidative stress index in male rats following doxorubicin administration. *Reproductive Toxicology* 128:108653. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108653>
- Mansy M, Soliman M, Mubarak R, Shamel M (2020) The role of exogenous epidermal growth factor on Ki-67 proliferation marker expression in the submandibular salivary gland of albino rats receiving doxorubicin. *F1000Res* 9:1393. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27186.1>
- Marklund S, Marklund G (1974) Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem* 47:469–474. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714.x>
- Mattioli R, Ilari A, Colotti B, Mosca L, Fazi F, Colotti G (2023) Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: activity, chemoresistance and its overcoming. *Mol Aspects Med* 93:101205. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101205>
- Melvin JE, Yule D, Shuttleworth T, Begenisich T (2005) Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. *Annu Rev Physiol* 67:445-469. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.041703.084745>
- Mesquita CS, Oliveira R, Bento F, Geraldo D, Rodrigues JV, Marcos JC (2014) Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins. *Anal Biochem* 458:69-71. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.04.034>
- Minagi HO, Ikai K, Araie T, Sakai M, Sakai T (2018) Benefits of long-term pilocarpine due to increased muscarinic acetylcholine receptor 3 in salivary glands. *Biochem Biophys Res Commun* 503:1098-1102. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.125>
- Mordente A, Meucci E, Silvestrini A, Martorana GE, Giardina B (2012) Anthracyclines and mitochondria. *Adv Exp Med Biol* 942:385-419. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2869-1_18
- Nagy A, Barta A, Varga G, Zelles T (2001) Changes of salivary amylase in serum and parotid gland during pharmacological and physiological stimulation. *J Physiol Paris* 95:141-145. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(01\)00018-3](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(01)00018-3)
- Narita T, Qi B, Murakami M, Sugiya H (2019) Pilocarpine induces the residual secretion of salivary fluid in perfused submandibular glands of rats. *PLoS One* 14:e0221832. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221832>
- Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M (2014) Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. *J Am Coll Nutr* 33:186-191. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.834802>
- Nicolau J, Sasaki KT (1976) Metabolism of carbohydrate in the major salivary glands of rats. *Arch Oral Biol* 21:659-661. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(76\)90140-0](https://doi.org/10.1016/0003-9969(76)90140-0)

- Nordgren KKS, Wallace KB (2020) Disruption of the Keap1/Nrf2-Antioxidant response system after chronic doxorubicin exposure in vivo. *Cardiovasc Toxicol* 20:557-570. <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09581-7>
- Oliveira ACF, Brito VGB, Ramos GHADS et al (2023) Analysis of salivary flow rate, biochemical composition, and redox status in orchiectomized spontaneously hypertensive rats. *Arch Oral Biol* 152:105732. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105732>
- Pampani P, Shenoy S, Anegundi RV, Shekar MK, Dharani K, Fathima L (2024) Estimation of salivary sodium, potassium, and calcium levels in periodontal health and disease. *J Indian Soc Periodontol* 28:569-574. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_198_24
- Pels E, Mielnik-Błaszczak M (2012) Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med* 19:529-533
- Peters M (2024) Integrating multimodal therapy for optimized cancer treatment: a comprehensive review. *J Med Oncol Ther* 9:231. <https://doi.org/10.35841/jmot-9.6.231>
- Pham V, Neto AHC, Zheng J et al (2025) IRF6 regulates adherens junction proteins and inflammatory cytokines in salivary acinar cells and its expression is elevated in Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol* 178:106348. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2025.106348>
- Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N (2008) Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J* 22:659-661. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>
- Santos DR, Fiais GA, Passos AO et al (2022) Effects of orchiectomy and testosterone replacement therapy on redox balance and salivary gland function in Wistar rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 218:106048. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.106048>
- Satoh H, Uesugi Y, Kawabata T et al (2001) Morphological classification of dental lesions induced by various antitumor drugs in mice. *Toxicol Pathol* 29:292-299. <https://doi.org/10.1080/019262301316905246>
- Schwerdt G, Schulz MC, Kopf M, Mildenerger S, Reime S, Gekle M (2025) Physiological regulation of oral saliva ion composition and flow rate are not coupled in healthy humans-Partial revision of our current knowledge required. *Pflugers Arch* 477:55-65. <https://doi.org/10.1007/s00424-024-03025-9>
- Seremidi K, Gizani S, Anderson M et al (2025) Best clinical practise guidance for oral health care management of long-term childhood cancer survivors (CCS): an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 26:753-757. <https://doi.org/10.1007/s40368-025-01037-2>
- Sommer HM, Kaiser D, Drack E (1975) pH and bicarbonate excretion in the rat parotid gland as a function of salivary rate. *Pflugers Arch* 355:353-360. <https://doi.org/10.1007/BF00579856>
- Song W, Liu H, Su Y et al (2024) Current developments and opportunities of pluripotent stem cells-based therapies for salivary gland hypofunction. *Front Cell Dev Biol* 12:1346996. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1346996>

- Soutome S, Otsuru M, Kawashita Y, Funahara M, Ukai T, Saito T (2021) Effect of cancer treatment on the worsening of periodontal disease and dental caries: a preliminary, retrospective study. *Oral Health Prev Dent* 19:399-404. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b1757253>
- Srivichit B, Thonusin C, Aeimlapa R et al (2024) Melatonin and metformin mitigate doxorubicin-induced alveolar bone toxicity. *J Dent Res* 103:916-925. <https://doi.org/10.1177/00220345241261980>
- Stolze J, Teepen JC, Raber-Durlacher JE et al (2022) Prevalence and risk factors for hyposalivation and xerostomia in childhood cancer survivors following different treatment modalities: a Dutch Childhood Cancer Survivor Study Late Effects 2 Clinical Study (DCCSS LATER 2). *Cancers* 14:3379. <https://doi.org/10.3390/cancers14143379>
- Swanton C, Bernard E, Abbosh C et al (2024) Embracing cancer complexity: hallmarks of systemic disease. *Cell* 187:1589-1616. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.009>
- Trivedi PP, Kushwaha S, Tripathi DN, Jena GB (2010) Evaluation of male germ cell toxicity in rats: correlation between sperm head morphology and sperm comet assay. *Mutat Res* 703:115-121. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.08.005>
- Tykhonovych K, Kryvoruchko T, Nikitina N, Berehovy S, Neporada K (2024) Correction of pathological changes in salivary glands of animals with paclitaxel-induced neuropathy. *Exp Oncol* 46:38-44. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.01.038>
- Valdivieso M, Burgess MA, Ewer MS et al (1984) Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 2:207-214. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.3.207>
- Vedam VKV, Boaz K, Natarajan S, Ganapathy S (2017) Salivary amylase as a marker of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for oral cancer. *J Clin Lab Anal* 31:e22048. <https://doi.org/10.1002/jcla.22048>
- Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA (2019) The power of saliva: antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog* 15:e1008058. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008058>
- Wang L, Wei C, Jing J et al (2025) The effects of polyphenols on doxorubicin-induced nephrotoxicity by modulating inflammatory cytokines, apoptosis, oxidative stress, and oxidative DNA damage. *Phytother Res* 39:2147-2164. <https://doi.org/10.1002/ptr.8470>
- Wen X, Ma H (2025) Cytoplasmic vacuolization: a fascinating morphological alteration from cellular stress to cell death. *Cancer Sci* 116:1181-1192. <https://doi.org/10.1111/cas.70013>
- Wendel A (1981) Glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 77:325-333. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77046-0](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77046-0)
- Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C et al (1999) Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 26:697-706
- World Health Organization (2024) Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. In: Global cancer burden growing, amidst mounting need for services.

<https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>. Accessed 6 Aug 2025

- Xiong Y, Liu X, Lee CP, Chua BH, Ho YS (2006) Attenuation of doxorubicin-induced contractile and mitochondrial dysfunction in mouse heart by cellular glutathione peroxidase. *Free Radic Biol Med* 41:46-55. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.02.024>
- Xu X, Persson HL, Richardson DR (2005) Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol* 68:261-271. <https://doi.org/10.1124/mol.105.013383>
- Yamagishi R, Wakayama T, Nakata H et al (2014) Expression and localization of α -amylase in the submandibular and sublingual glands of mice. *Acta Histochem Cytochem* 47:95-102. <https://doi.org/10.1267/ahc.14005>
- Young JA, Martin CJ (1971) The effect of a sympatho- and a parasympathomimetic drug on the electrolyte concentrations of primary and final saliva of the rat submaxillary gland. *Pflugers Arch* 327:285-302. <https://doi.org/10.1007/BF00588449>
- Yurdabakan Z, Ozcan I, Solakoğlu S (2022) Effects of chemo-therapeutic drugs used in head and neck cancers on sub-mandibular glands of rats. *J Stoma* 75:61-71. <https://doi.org/10.5114/jos.2022.117327>
- Zafar A, Khatoon S, Khan MJ, Abu J, Naeem A (2025) Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. *Discov Oncol* 16:607. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02198-8>
- Zalewska A, Klimiuk A, Zięba S et al (2021) Salivary gland dysfunction and salivary redox imbalance in patients with Alzheimer's disease. *Sci Rep* 11:23904. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03456-9>
- Zhang Y, Ren X, Hu T, Cheng R, Bhowmick NA (2023) The relationship between periodontal disease and breast cancer: from basic mechanism to clinical management and prevention. *Oral Health Prev Dent* 21:49-60. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b3904343>
- Zhou C, Fryer AD, Jacoby DB (2001) Structure of the human M2 muscarinic acetylcholine receptor gene and its promoter. *Gene* 271:87-92. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(01\)00494-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(01)00494-2)
- Zobeydi AM, Mousavi Namavar SN, Sadeghi Shahdani M et al (2025) Mitigating doxorubicin-induced hepatotoxicity in male rats: The role of aerobic interval training and curcumin supplementation in reducing oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Sci Rep* 15:6604. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91133-6>