ORIGINAL ARTICLE

# *The Protective Effect of Piperine Against Nephrotoxicity Induced by Cyclophosphamide in Mice*

Fatemeh Fani[1]
Fatemeh Karimpour Malakshah[2]
Mehryar Zargari[3]
Mansooreh Mirzaei[4]
Abbas Ali Karimpour Malakshah[5]
Seyed Jalal Hosseinimehr[6]
Elahe Maleki[1]
Hamid Reza Sameni[7]
Fereshteh Talebpour Amiri[5]

[1] MSc in Anatomical Sciences Department of Anatomical Sciences, Molecular and Cell Biology Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Biochemistry, Biophysics and Genetics, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] PhD in Comparative Histology, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Professor, Department of Anatomical Sciences, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Professor, Department of Nuclear Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] Professor, School of Medicine, Nervous System Stem Cell Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received May 18, 2024; Accepted July 20, 2024)

## *Abstract*

**Background and purpose:** Cyclophosphamide (CP) is an alkylating anticancer drug and one of the most successful drugs with a wide range of clinical activities. This drug has toxic effects on most organs, especially kidney tissue. Piperine, as a flavonoid, has antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic properties. The purpose of the present study is to investigate the antioxidant effect of piperine (PIP) on nephrotoxicity following cyclophosphamide (CP) by tissue, serum, and histopathological biochemical evaluation.

**Materials and methods:** In this experimental study, 48 adult male BALB/c mice aged 6-8 weeks and weighing 30-35 grams were divided into 6 groups, the control group (C), the group receiving cyclophosphamide (CP) with a dose of 200mg/kg, the group receiving piperine (Pip) with a dose of 5mg/kg, the group receiving piperine (Pip) with a dose of 10mg/kg, the group receiving cyclophosphamide and piperine at a dose of 5mg/kg (CP+Pip) and the group receiving cyclophosphamide and piperine with A dose of 10mg/kg (CP+Pip) was used. CP was administered on the third day of the study. Piperine was prescribed for 7 days in the form of pre-treatment and post-treatment. On the eighth day of the study, histochemical (GSH and MDA), histopathology, and serum biochemical evaluations were performed. Then, the data were analyzed with GraphPad Prism software one-way ANOVA and Tukey's post hoc tests.

**Results:** CP induced oxidative stress with a significant decrease in GSH level ($P<0.001$) and increased MDA level ($P<0.0001$). On the other hand, administration of PIP with two doses of 5 and 10 mg/kg in mice receiving CP could significantly reduce the amount of MDA (respectively: $P<0.001$, $P<0.001$) and increase the amount of GSH compared to the mice that only received CP (respectively: $P<0.05$, $P<0.05$). In mice receiving CP, a significant increase ($P<0.05$) in the amount of urea and creatinine was shown compared to mice in the control group. In contrast, groups treated with piperine (5 and 10 mg/kg body weight) before and after CP administration significantly ($P<0.0001$) improved the kidney damage towards normalization compared to mice treated with CP alone and histopathological evaluation confirmed this finding. The effect of piperine was seen in a dose-dependent manner in this study. Thus, in the group treated with cyclophosphamide, the loss of epithelial cells and the widening of the lumen of the distal and proximal convoluted tubules, the contraction of the glomerular network, and the expansion of Bowman's capsule between the visceral and parietal layers were seen. The administration of piperine improved these changes, and the 5 mg/kg dose showed a more effective role.

**Conclusion:** The general results of the present study showed that before and after the administration of piperine in rats treated with CP, it reduces nephrotoxicity caused by CP and has a positive effect on improving kidney function in connection with its antioxidant effect. Piperine can be suggested as a potential candidate for cancer patients undergoing chemotherapy.

***Keywords:*** cyclophosphamide, piperine, nephrotoxicity, oxidative stress, urea, creatinine

**J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (235): 1-12 (Persian).**

**Corresponding Author: Fereshteh Talebpour Amiri –** Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: ftaleb2001@yahoo.co.uk)



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۳۵ مرداد سال ۱۴۰۳ (۱۲-۱)

# بررسی اثرات محافظتی پیپرین در برابر سمیت کلیوی ناشی از داروی سیکلوفسفامید در موش های سوری BALB/c

فاطمه فانی[۱]
فاطمه کریم پور ملک شاه[۲]
مهریار زرگری[۳]
منصوره میرزایی[4]
عباس علی کریم پور ملک شاه[۵]
سید جلال حسینی مهر[۶]
الهه ملکی[۱]
حمید رضا ثامنی[۷]
فرشته طالب پور امیری[۵]

## چکیده

**سابقه و هدف:** سیکلوفسفامید(CP) به عنوان یک داروی ضد سرطان آلکیله‌کننده و یکی از موفق‌ترین داروها با طیف وسیعی از فعالیت های بالینی می باشد. این دارو دارای اثرات سمی بر اکثر احشاها، به‌خصوص بافت کلیه است. پیپرین، به‌عنوان یک فلاونوئید دارای خاصیت آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و آنتی‌آپوپتوزی می‌باشد. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی پیپرین(PIP) بر سمیت کلیوی ناشی از سیکلوفسفامید(CP) با ارزیابی بیوشیمیایی بافتی، سرمی و هیستوپاتولوژیکی بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش سوری از نژاد BALB/c نر بالغ با سن ۸-۶ هفته و وزن ۳۰ الی ۳۵ گرم در ۶ گروه کنترل(C)، گروه دریافت‌کننده سیکلوفسفامید(CP) با دوز ۲۰۰mg/kg، گروه دریافت‌کننده پیپرین (Pip) با دوز 5mg/kg، گروه دریافت‌کننده پیپرین با دوز ۱۰mg/kg، گروه دریافت‌کننده سیکلوفسفامید و پیپرین(CP+Pip) با دوز 5 mg/kg و گروه دریافت‌کننده سیکلوفسفامید و پیپرین (CP+Pip) با دوز ۱۰ mg/kg استفاده شد. CP در روز سوم مطالعه تجویز شد. پیپرین برای مدت ۷ روز به صورت پیش و بعد از تجویز CP تجویز شد. در هشتمین روز مطالعه، بعد از کشتن حیوانات با کتامین و زایلازین، ارزیابی هیستوبیوشیمیایی (GSH و MDA)، هیستوپاتولوژی و بیوشیمیایی سرمی انجام گرفت. سپس داده‌ها با نرم‌افزار GraphPad Prism و تست واریاسیون یک طرفه و تست تعقیبی توکی آنالیز شدند.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر، CP باعث القاء استرس اکسیداتیو با کاهش معنی‌دار درمیزان GSH (P<۰/۰۰۱) و افزایش سطح MDA (P<۰/۰۰۰۱) گردید. از طرفی تجویز PIP با دو دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در موش‌های دریافت‌کننده CP توانست مقدار MDA را به‌طور معنی‌دار کاهش دهد (به‌ترتیب: P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۰۱) و مقدار GSH را در مقایسه با موش‌هایی که فقط CP دریافت کرده بودند به‌طور معنی‌داری افزایش دهد (به‌ترتیب: P<۰/۰۵، P<۰/۰۵). در موش‌های دریافت‌کننده CP، افزایش معنی‌داری(P<۰/۰۵) در میزان اوره و کراتینین در مقایسه با موش‌های گروه کنترل نشان داده شد. در مقابل، گروه‌هایی که با پیپرین (۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) به‌صورت قبل و بعد از تجویز CP تیمار شده بودند، به‌طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با موش‌های تحت تیمار با CP تنها بهبود بخشیدند و آسیب کلیه به سمت نرمال شدن و ارزیابی هیستوپاتولوژی این یافته را تایید کرد. تاثیر پیپرین به‌صورت وابسته به دوز در این مطالعه دیده شد، به‌طوری‌که در گروه تیمار شده با سیکلوفسفامید، ریزش سلول‌های اپیتلیالی و گشاد شدن فضای لومن لوله‌های خمیده دور و نزدیک، جمع شدن شبکه گلومرولی و اتساع فضای کپسول بومن بین دو لایه ویسرال و پاریتال دیده شد. دریافت پیپرین این تغییرات را بهبود بخشید و دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم نقش موثرتری را نشان داد.

**استنتاج:** نتایج کلی مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز قبل و بعد پیپرین در موش‌های تحت تیمار با CP در کاهش سمیت کلیوی ناشی از CP و تاثیر مثبت در بهبود عملکرد کلیوی در ارتباط با اثر آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد و می‌توان پیپرین را به‌عنوان یک کاندید بالقوه برای بیماران سرطانی که تحت داروی شیمی درمانی می‌باشند، پیشنهاد داد.

**واژه های کلیدی:** سیکلوفسفامید، پیپرین، نفروتوکسیسیتی، استرس اکسیداتیو، اوره، کراتینین

**مولف مسئول: فرشته طالب پور**–ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail:ftaleb2001@yahoo.co.uk
۱. کارشناسی ارشد علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه بیوشیمی، بیوفیزیک و ژنتیک، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دکترای بافت شناسی مقایسه‌ای، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی و سلولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. استاد، گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. استاد، داروسازی هسته‌ای گروه داروسازی هسته‌ای، مرکز تحقیقات علوم داروئی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. استاد، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۲/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۳/۲۹ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۴/۳۰



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

## مقدمه

داروهای شیمی درمانی که در درمان سرطان در کلینیک‌ها استفاده می‌شود، نه تنها سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند، بلکه اثرات نامطلوب زیادی بر سلول‌های سالم بدن نیز ایجاد می‌کنند. سیکلوفسفامید(CP) یک عامل آلکیله‌کننده از خانواده oxazaphosphorin است که برای مدت طولانی در شیمی درمانی استفاده می‌شود. با این حال، استفاده بالینی این دارو به‌دلیل اثرات نامطلوب آن، از قبیل سمیت کلیوی، سمیت کبدی، سمیت عصبی، سمیت قلبی، سمیت ایمنی، سمیت ادراری، استفراغ، تهوع، آلوپسی و سرکوب مغز، محدود شده است. در میان آن‌ها، سمیت کلیوی و کبدی دو عارضه جانبی اصلی در نظر گرفته می‌شوند، زیرا کلیه و کبد اندام‌های مهمی هستند و مسئول متابولیسم و دفع CP و متابولیت‌های هستند(۱). CP توسط سیتو کروم P450 میکروزومی در کبد به دو متابولیت فعال، آکرولئین و فسفورامید تبدیل می‌شود. این متابولیت‌ها با ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت‌ها با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن که بسیار واکنش‌پذیر می‌باشند، تداخل می‌کنند. این رادیکال‌ها با برهم‌کنش با اسیدهای آمینه وDNA پروتئین‌ها، آسیب‌های ساختاری قابل‌توجهی را در بافت‌ها القا می‌کنند و با ایجاد پیوندهای متقاطع در DNA که غیرقابل برگشت می‌باشند منجر به آپوپتوز سلولی می‌شوند(۳،۲). یکی از راهکارهای اصلی برای جلوگیری یا به حداقل رساندن اثرات نامطلوب CP و متابولیت‌های واکنش‌پذیر آن، افزایش ذخیره آنتی‌اکسیدانی بدن است. همان‌طورکه مطالعات قبلی نشان می‌دهد، ترکیباتی که فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارند، اثر محافظتی در برابر سمیت ناشی از CP دارند(۴).

پیپرین (۱-peperoylpiperidine) آلکالوئیدی است که در میوه گیاهان متعلق به خانواده piperaceae مانند فلفل سیاه (piper nigrum) و فلفل بلند (piper longum) یافت می‌شود. ۱۰ گیاه از این خانواده در طب سنتی به عنوان ادویه در سراسر دنیا استفاده می‌شود(۵). مطالعات نشان داده اند که پیپرین دارای خواص دارویی بسیاری از قبیل اثرات آنتی‌اکسیدانتی(۶)، ضد التهابی(۷) و ضد آپوپتوزی(۸) است و هم‌چنین پیپرین قادر است از آسیب کبد در برابر ایسکمی-خونرسانی مجدد(۹)، آسیب بیضه در برابر سیکلوفسفامید(۱۰)، آسیب کولون ناشی از رادیوتراپی(۱۱) و آسیب کلیه در برابر سمیت کلیوی ناشی از استات سرب محافظت کند(۱۲). مطالعات متعددی بر روی مکانیسم پیپرین انجام شده و گزارش شده است که پیپرین با کاهش بیان ICAM-1، TNF-α، iNOS، و NF-κB، (۱۳) مهارکننده سیتوکروم P450 و فعالیت های p-گلیکوپروتئین می‌باشد. با این حال، اثر محافظتی پیپرین در برابر اختلالات عملکردی، استرس اکسیداتیو و آسیب‌های بافتی ناشی از CP در کلیه هنوز مشخص نشده است. با توجه به موارد فوق، این فرضیه مطرح می‌باشد که پیپرین می‌تواند اثر محافظتی بر نفروتوکسیسیته ناشی از سیکلوفسفامید داشته باشد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی پیپرین بر آسیب کلیه ناشی از CP با ارزیابی بیوشیمیایی بافتی، سرمی و هیستوپاتولوژیکی بود.

*مواد شیمیایی*

سیکلوفسفامید از شرکت باکستر (آلمان) تهیه شد. PIP از شرکت Qingado BNP خریداری شد و در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم در حلال ۰/۵ درصد CMC (کربوکسی‌متیل سلولز) به‌صورت سوسپانسیون تهیه شد و به‌صورت گاواژ به موش تجویز گردید(۱۰).

*حیوانات تحقیق*

در این مطالعه تجربی ۴۸ سر موش سوری نر بالغ ۸-۶ هفته‌ای با وزن ۳۵-۳۰ گرم استفاده شد که از مرکز تحقیقات حیوانات دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه گردید. این حیوانات به منظور سازگاری با محیط، برای مدت یک هفته در قفس‌های خود با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری و تحت شرایط محیطی

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۸-۲۶ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۱۰+۵۰ درصد) قرار گرفتند. آزمایشات با توجه به دستورالعمل‌های کمیته کنترل و نظارت بر حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق حیوانات انجام شد.

*گروه‌های تحقیق*

شش گروه مورد مطالعه شامل: ۱)گروه کنترل (C): حیوانات هم حجم گروه‌های تجربی نرمال سالین دریافت کردند.

۲)گروه دریافت‌کننده سیکلوفسفامید(CP): حیوانات این گروه در روز سوم مطالعه یک تک دوز ۲۰۰mg/kg سیلکوفسفامیید را به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند(۱۴).

۳)گروه دریافت‌کننده پیپرین (Pip) با دوز ۵mg/kg: حیوانات این گروه پیپرین را با دوز ۵mg/kg، به مدت ۷ روز متوالی و به صورت گاواژ دریافت کردند(۱۵).

۴)گروه دریافت‌کننده پیپرین(Pip) با دوز ۱۰mg/kg: حیوانات این گروه پیپرین را با دوز ۱۰mg/kg، به مدت ۷ روز متوالی و به صورت گاواژ دریافت کردند(۱۶).

۵)گروه دریافت‌کننده سیکلوفسفامید و پیپرین با دوز ۵mg/kg (CP+Pip): حیوانات این گروه پیپرین را با دوز ۵mg/kg به‌صورت گاواژ برای ۷ روز دریافت کردند و در روز سوم مطالعه سیکلوفسفامید را با تک دوز ۲۰۰mg/kg به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند.

۶)گروه دریافت کننده سیکلوفسفامید و پیپرین با دوز ۱۰mg/kg(CP+Pip): حیوانات این گروه پیپرین را با دوز ۱۰mg/kg به‌صورت گاواژ برای ۷ روز دریافت کردند و در روز سوم مطالعه سیکلوفسفامید را با تک دوز ۲۰۰mg/kg به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند.

*جمع آوری نمونه*

یک روز بعد از اتمام دریافت دارو، موش‌ها با کتامین (۵۰mg/kg) و زایلازین (۵mg/kg) بیهوش شدند و تحت جراحی قرار گرفتند. نمونه خون از قلب آن‌ها جمع‌آوری گردید. سپس بعد از سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰rpm برای ۱۵ دقیقه، سرم جداسازی شده برای سنجش میزان اوره و کراتینین در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شد.

*ارزیابی مارکرهای استرس اکسیداتیو*

MDA، یک مارکر استرس اکسیداتیو و محصول نهایی پراکسیداسیون چربی با اسیدتیوباربیتوریک واکنش نشان داده و به شکل یک مجموعه قرمز رنگ دیده می‌شود. برای این منظورابتدا بافت کلیه توسط ۰/۱۵ KCL M سرد و یخی به نسبت ۱:۱۰ اینکوبه و سپس هموژنیزه شد. سپس ۰/۱ میلی‌لیتر از بافت کلیه هموژنیزه با ۳ میلی‌لیتر اسید فسفریک ۱ درصد، ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر و ۱ میلی‌لیتر از اسید ۲- تیوباریتوریک ۰/۶درصد مخلوط گردید و در حمام آب به‌مدت ۴۵ دقیقه جوشانده شد. سپس مخلوط را بر روی یخ خنک کرده و با اضافه کردن ۴ میلی‌لیتر از n- بوتانول، معرف‌های اسیدتیوباربیتوریک سرد استخراج گردید. پس از سانتریفیوژ به‌مدت پنج دقیقه، جذب نوری لایه n- بوتانول ۱ گرم از مخلوط فوق را در طول موج ۵۳۲ نانومتر بررسی شد. عدد به‌دست آمده بیان‌گر MDA با واحد nmol/mg پروتئین می‌باشد(۱۷). به منظور ارزیابی میزان GSH بافتی، یک میلی‌لیتر از هموژن بافتی را برداشته و به آن ۰/۲۵ میلی‌لیتر تری‌کلرواستیک اسید ۲۰ درصد اضافه گردید و بعد از ورتکس کردن به مدت ۲۰ دقیقه در ۱۰۰۰g سانتریفیوژ شد. سپس یک میلی‌لیتر از محلول شفاف رویی را برداشته و به آن ۲ میلی‌لیتر دی سدیم هیدروژن فسفات ۰/۳ مولار و ۰/۵میلی‌لیتر DTNB ۰/۴ درصد اضافه گردید و ورتکس شده و ۱۵ دقیقه انکوبه گردید تا واکنش کامل شود. سپس میزان جذب در طول موج ۴۱۲ نانومتر خوانده شد. غلظت گلوتاتیون از روی منحنی استاندارد گلوتاتیون بر حسب µmol/ mg پروتئین به‌دست آمد(۱۸).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

*ارزیابی مارکرهای عملکردی کلیه*

نیتروژن اوره خون(BUN) و کراتینین(Cr) نشانگرهای عملکرد کلیه در سرم هستند که با اسپکتروفتومتری با استفاده از کیت تشخیص کمی کیت پارس آزمون با کد ۱۴۰۰۰۰۹ و ۱۴۰۰۰۲۹ از کشور ایران مورد ارزیابی قرار گرفتند و بهصورت mg/dl بیان شدند.

*ارزیابی هیستوپاتولوژیکی*

برای سنجش هیستوپاتولوژیک و تعیین اثر CP و پیپرین بر کلیه، کلیهها در بافر فرمالین ۱۰ درصد به مدت ۲۴ ساعت فیکس شدند. پس از پروسس کردن، آبگیری، شفافسازی وقالبگیری، نمونهها بهضخامت ۵ میکرومتر برش داده شده، با رنگ هماتوکسیلین ائوزینوفیل رنگآمیزی شدند. برای ارزیابی نیمه کمی، با توجه به میزان دژنراسیون، انفیلتراسیون لکوسیتها، کوچک شدن لومن لولهها و گلومرولها، جدا شدن سلولهای اپیتلیال لولهای، پیکنوز هستههای اپیتلیوم کلیه نمرهگذاری شدند. در سیستم نمرهگذاری شاخص صفر برای کلیه با بافت سالم، امتیاز ۱ برای < ۲۵درصد آسیب، امتیاز ۲ برای ۵۰-۲۵ درصد، امتیاز ۳ برای ۷۵-۵۰ درصد آسیب، امتیاز ۴ برای بیش از ۷۵ درصد آسیب در نظر گرفته شد. تمام مطالعات بافتشناسی توسط یک بافتشناس، blind به گروههای مطالعه و با استفاده از یک میکروسکوپ نوری ارزیابی شد.

*ارزیابی آماری*

آنالیز آماری، با استفاده از نسخه ۶ نرمافزار SPSS انجام شد. دادهها بهصورت میانگین±انحراف معیار بیان گردید. تستهای آماری مورد استفاده one way ANOVA test و Tukey test میباشد. P<۰/۰۵ به عنوان حد معنادار تعریف میشود.

## یافتهها

تجویز CP سطح MDA را در کلیه در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد، که نشاندهنده پراکسیداسیون لیپیدی و القای استرس اکسیداتیو است. تیمار PIP با دوز ۵ و ۱۰ میلیگرم در کیلوگرم میزان MDA را در مقایسه با موشهای تحت درمان با CP کاهش داد(تصویر شماره A۱).

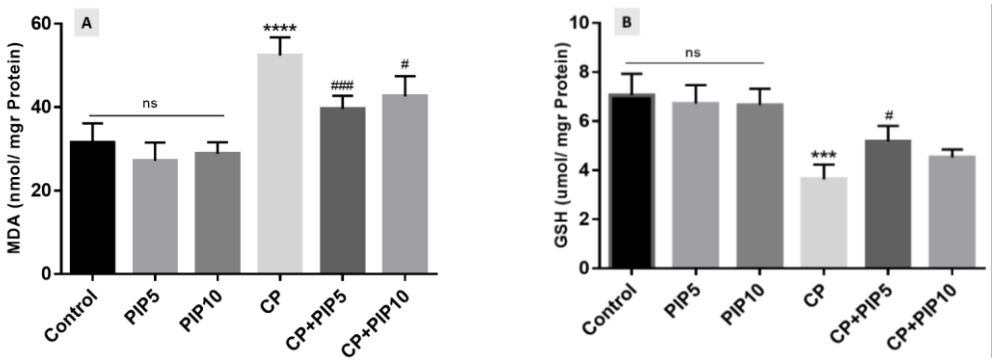
موشهای تحت درمان با CP کاهش قابل توجه ای از سطح GSH در بافت کلیه دیده شد که در مقایسه با گروه کنترل اختلال در سیستم آنتیاکسیدانی را نشان میدهد. با این حال، درمان PIP در دو دوز ۵ و ۱۰ میلیگرم در کیلوگرم بهطور قابل توجهی باعث افزایش سطح GSH در موشهای تحت درمان با CP در مقایسه با گروه CP به تنهایی شد. این یافته روشن میکند که PIP در هر دو دوز میتواند آنتیاکسیدانهای درون زا مانند GSH را بازیابی کند. تجویز PIP با دوز ۵mg/kg در مقایسه با دوز ۱۰mg/kg نقش موثرتری داشت (تصویر شماره B۱). در نتیجه CP باعث استرس اکسیداتیو با کاهش معنیدار GSH (P<۰/۰۰۱) و افزایش سطح MDA (P<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل شد. تجویز PIP (دوز ۵ و ۱۰ میلیگرم بر کیلوگرم) در موشهای دریافتکننده سیکلوفسفامید توانست مقدار MDA را بهطور معنیدارکاهش دهد (بهترتیب:P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۰۱) و مقدار GSH را در مقایسه با موشهایی که فقط سیکلوفسفامید دریافت کرده بودند بهطوری معنیداری افزایش دهد (بهترتیب: P<۰/۰۵، P<۰/۰۵). PIP با دوز ۵ mg/kg در مقایسه با دوز ۱۰mg/kg نقش موثری در بهبود بخشید (تصویر شماره B۱).

تجزیه و تحلیل BUN و کراتینین برای ارزیابی پیپرین در موشهای تحت درمان با CP انجام شد. گروه موشهای تحت تیمار با سیکلوفسفامید افزایش معنیداری(P<۰/۰۰۰۱) در سطوح سرمی BUN و کراتینین در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. در مقابل، گروههایی که با پیپرین (۵ و ۱۰ میلیگرم برکیلوگرم وزن بدن) از قبل تیمار شده بودند، بهطور معنیداری (P<۰/۰۰۱) سطوح سرمی BUN و کراتینین را بهصورت وابسته به دوز با توجه به موشهای تحت تیمار با

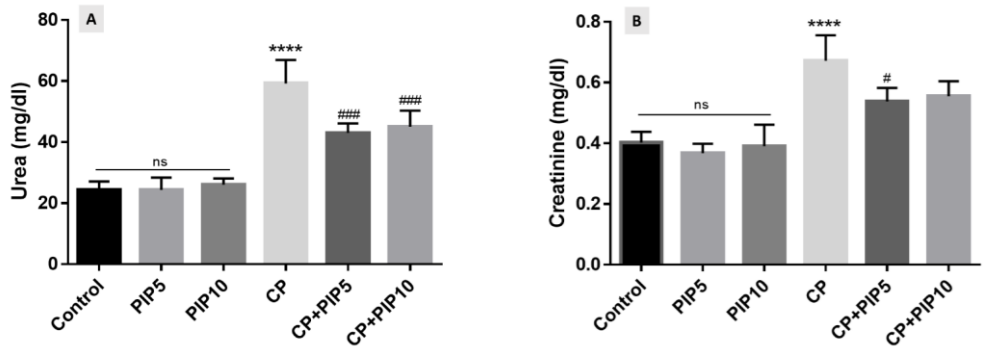
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

سیکلوفسفامید به سمت نرمال شدن و نزدیک به منفی گروه کنترل کاهش دادند (نمودار شماره ۲).

مطالعه هیستوپاتولوژیک با استفاده از میکروسکوپ نوری انجام شد. معاینه میکروسکوپی ساختار طبیعی کلیه در توبول و شبکه گلومرولی را نشان داد. در گروه تیمار شده با سیکلوفسفامید، بافت‌های کلیوی ریزش سلول‌های اپیتلیالی و گشاد شدن فضای لومن لوله های خمیده دور و نزدیک را نشان می‌دهد. هم‌چنین جمع شدن شبکه گلومرولی، اتساع فضای بین لایه ویسرال و پاریتال کپسول بومن در این گروه مشهود بود. تیمار با پیپرین ۵ و ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌طور قابل توجهی از تغییرات هیستوپاتولوژیک به سمت نرمال نشان داد (تصویر شماره۴-۱). در ارزیابی نیمه‌کمی، تجویز CP منجر به آسیب کلیه در مقایسه با گروه کنترل شد. نمودار شماره ۳ اثرات پیپرین بر تغییرات ساختاری بافت ناشی از سیکلوفسفامید را نشان می‌دهد. موش‌های تحت تیمار با سیکلوفسفامید افزایش معنی‌داری ($P<۰/۰۰۰۱$) در امتیاز آسیب کلیه در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. در مقابل، گروه‌هایی که با پیپرین ۵ و ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن تیمار شده بودند، آسیب کلیه را به‌صورت وابسته به دوز با توجه به موش‌های تحت تیمار با سیکلوفسفامید تنها به سمت نرمال شدن کاهش دادند. منتها این بهبود برای دوز ۵ معنی‌دار بود.

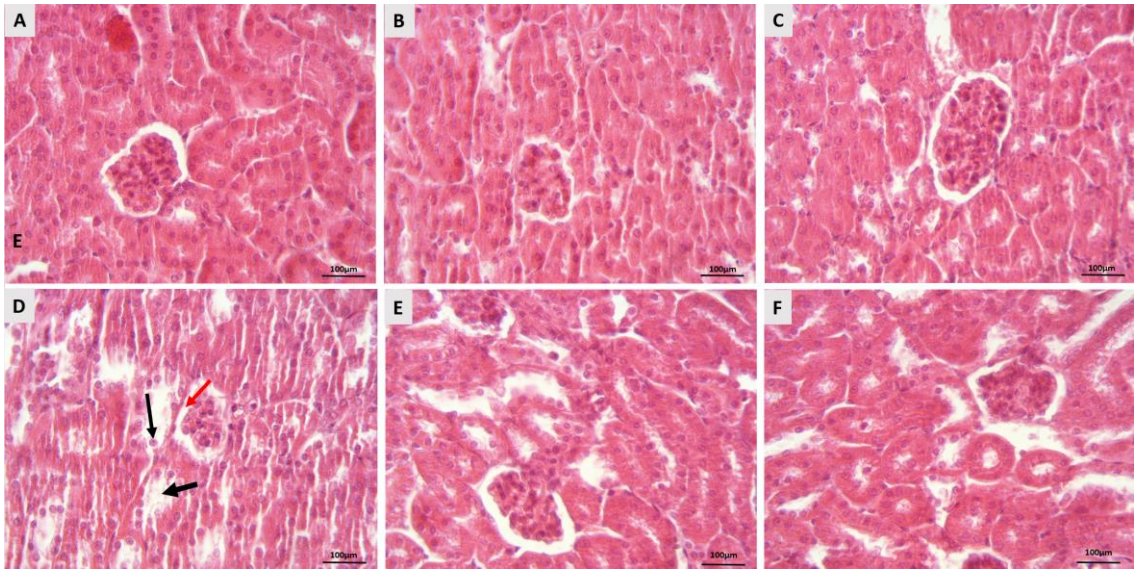



**نمودار شماره ۱:** میزان (A) MDA و (B) GSH را در بافت کلیه نشان می‌دهد. همه مقادیر به صورت میانگین±SD بیان شده‌اند.
*: معنی‌دار بودن در مقایسه با گروه کنترل؛
#: معنی‌دار بودن در مقایسه با گروه CP؛ CP: سیکلوفسفامید؛ PIP: پیرین؛ MDA: مالون دی آلدئید؛ GSH: گلوتاتیون.
****: $P<۰/۰۰۰۱$؛ ***: $P<۰/۰۰۱$؛ *: $P<۰/۰۵$؛ ###: $P<۰/۰۰۱$؛ #: $P<۰/۰۵$.

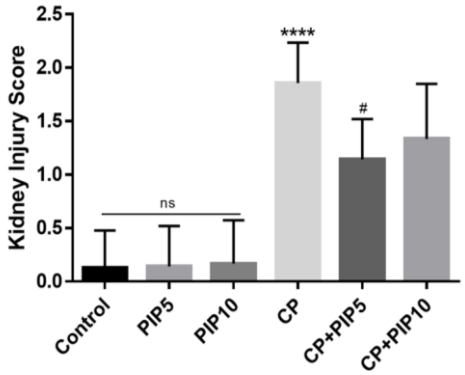



**نمودار شماره ۲:** نمودار میزان (A) Urea و (B) Creatinine را در کلیه نشان می‌دهد. همه مقادیر به صورت میانگین±SD بیان می‌شوند.
*: معنی‌دار بودن در مقایسه با گروه کنترل؛
#: معنی‌دار بودن در مقایسه با گروه CP؛ CP: سیکلوفسفامید؛ PIP: پیرین؛ ****: $P<۰/۰۰۰۱$؛ ###: $P<۰/۰۰۱$؛ #: $P<۰/۰۵$.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]




**تصویر شماره ۱:** مطالعه بافت‌شناسی پیش تیمار با پیپرین بر سمیت کلیوی ناشی از سیکلوفسفامید. مورفولوژی طبیعی مقاطع کلیه درگروه کنترل(A). گروه تیمار شده با سیکلوفسفامید اتساع کپسول بومن (فلش قرمز)، ریخته شدن سلول‌های اپیتلیالی لوله خمیده دور و نزدیک (فلش مشکی ضخیم) و اتساع لومن (فلش مشکی باریک) نشان دادند(D). موش‌های تحت درمان با پیپرین ۵ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن تغییرات ساختاری (C و B) را نشان دادند. موش‌های دریافت‌کننده سیکلوفسفامید و تیمار شده با پیپرین ۵ و ۱۰میلی گرم برکیلوگرم، بهبود در ساختار بافتی را نشان دادند. (E و F) را نشان دادند. H&E × 40




**نمودار شماره ۳:** نمودار میزان آسیب را در کلیه نشان می دهد. همه مقادیر به صورت میانگین±SD بیان می‌شوند.
*: معنی‌دار بودن در مقایسه با گروه کنترل؛
#: معنی‌دار بودن در مقایسه با گروه CP؛
CP: سیکلوفسفامید؛ PIP: پیرین؛ ****: P<۰/۰۰۰۱ ؛ # P<۰/۰۵ .

## بحث

سیکلوفسفامید (به عنوان یک عامل آلکیله‌کننده) به‌طور گسترده برای درمان چندین نوع سرطان و بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌شود. علی‌رغم اثرات درمانی سیکلوفسفامید، این دارو منجر به انواع گسترده‌ای از عوارض جانبی مانند اختلالات تولید مثلی(۱۹)، کبدی(۲۰)، ریوی(۲۱) و سایر احشا در بیماران می‌شود. اثرات سیکلوفسفامید بر سمیت کلیوی تایید شده است(۴). ناهنجاری‌های ناشی از سیکلوفسفامید بر روی احشاءها به دلیل استرس اکسیداتیو و تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد است. بنابراین، تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها در طول درمان سیکلوفسفامید برای کاهش استرس اکسیداتیو و سم‌زدایی بافت‌ها ضروری می‌باشد(۲۲). بر همین اساس، مطالعه حاضر به‌منظور بررسی اثر محافظتی پیپرین در برابر سمیت کلیوی القا شده از سیکلوفسفامید در موش سوری مورد مطالعه قرارگرفت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سیکوفسفامید منجر به القاء سمیت در بافت کلیه موش سوری می‌شود. مواجهه با تک دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم سیکلوفسفامید، باعث آسیب‌های شدید بافتی، افزایش میزان مالون دی آلدئید، کراتینین، Urea و کاهش گلوتاتیون در بافت کلیه شد.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

این تغییرات با کاهش عملکرد کلیه همراه بوده است و این مطالعه نشان داد که تجویز پیپرین توانست آسیب ناشی از سیکلوفسفامید را بهبود ببخشد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که سیکلوفسفامید باعث افزایش میزان MDA و کاهش میزان GSH شده است. یکی از متابولیت‌های فعال سیکلوفسفامید، آکرولئین است که با تداخل در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بافت‌ها و تولید مقادیر زیاد گونه‌های فعال اکسیژن و اکسیدنیتریک سبب اثرات سمی بر روی سلول‌های سالم بدن می‌گردد. مکانیسم ایجاد سمیت سیکلوفسفامید و متابولیت‌های آن با تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو مرتبط است(۱). هم‌چنین مطالعات نشان داده‌اند که آکرولئین با سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بافت تداخل می‌کند و با غیرفعال شدن آنزیم‌های میکروزومی، رادیکال‌های آزاد اکسیژن فعال و پراکسیداسیون لیپیدی را افزایش می‌دهد(۲۳). رادیکال‌های آزاد، گونه‌های فعال اکسیژن و گونه‌های فعال نیتروژن هستند که تحت شرایط هوموستاز سلولی و واکنش‌های فیزیولوژیک بدن ازجمله تنفس سلولی تولید می‌شوند. عدم تعادل در تولید بیش از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول از رادیکال‌های آزاد ازجمله رادیکال هیدروکسیل، پر هیدروکسیل، سوپراکسید، نیتریک اکسید و کاهش در سطح فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های واکنش‌های متابولیک بدن، منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود، گرچه در شرایط عادی سیستم‌های دفاع ذاتی و آنتی‌اکسیدانی بدن به طریق آنزیماتیک و غیرآنزیماتیک قادر به خنثی کردن این گونه‌های فعال واکنشی هستند لیکن برخی عوامل خارجی، در تولید بیش از حد این رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو منتج از آن نقش دارند(۲۴). در تمام این شرایط تعادل بین اکسیدان و آنتی اکسیدان‌ها از بین رفته و مقدار اکسیدان‌ها بیش‌تر از آنتی اکسیدان‌ها شده و این حالتی است که استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر رخ می‌دهد(۲۵). از مهم‌ترین اکسیداسیون درسلول‌ها می‌توان به پراکسیداسیون لیپید در غشای سلولی اشاره نمود که می‌تواند سیالیت و نفوذپذیری غشاهای سلولی را مختل کند و به تمام سلول‌ها آسیب برساند(۲۶). نتایج مطالعه ما نیز القای استرس اکسیداتیو با افزایش MDA و کاهش GSH را تایید کرد. Vijayakumar و همکاران در مطالعه خود نشان داد پیپرین با حفظ SOD، GST، GPx، CAT، و GSH قادر است استرس اکسیداتیو القاء شده را کاهش دهد(۲۷). از طرفی GSH به‌عنوان یک دفاع اندوژنوز مهم در برابر تخریب پراکسیداتیو غشاهای سلولی عمل می‌کند. GSH می‌تواند برای سم زدایی گونه‌های اکسیژن فعال و یا کاهش پراکسیدهای لیپیدی خود عمل کند(۲۸). در این مطالعه غلظت GSH در تیمار با سیکلوفسفامید به‌طور قابل توجهی کاهش یافت. اما درمان با پیپرین با دو دوز ۵ و ۱۰ mg/kg همراه با سیکلوفسفامید به‌طور مستقیم سطح GSH را افزایش و سطح MDA را کاهش داد، اما دوز ۵ mg/kg نقش موثرتری را در این مطالعه ایفا کرد.

کراتینین سرم و BUN برای ارزیابی آسیب کلیه در مطالعات پیش بالینی توصیه می‌شود، زیرا به‌عنوان یک شاخص خاص و حساس‌تر آسیب کلیه در نظرگرفته می‌شود(۲۹). مطالعه حاضر افزایش سطح کراتینین و BUN را درموش‌های آسیب دیده کلیه که سیکلوفوسفامید دریافت کردند در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. هم‌چنین نتایج ما نشان داد که دریافت پیپرین در برابر سمیت کلیوی ناشی از سیکلوفسفامید منجر به بهبود میزان اوره و کراتیتن در سرم شده است، اما این تاثیر بر کاهش میزان اوره مشهودتر از کراتینین بوده است. از طرفی دوز mg/k ۵ نقش موثرتری داشته است. Sudjarwo و همکاران(۱۲) تاثیر پیپرین بر آسیب حاد کلیوی ناشی از استات سرب را بررسی کردند. آن‌ها در مطالعه خود نشان داده‌اند که پیپرین قادر است سمیت کلیوی ناشی از استات سرب را بهبود ببخشد. در مطالعه آن‌ها گروه‌های تیمار شده با پیپرین با سه دوز ۵۰ و ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg وزن بدن، بهبودی در سطوح کراتینین و BUN را نشان داده است. اما در این مطالعه از دو دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

استفاده گردید. در مطالعه ما ابتدا بصورت پایلوت از دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده گردید، منتها اثر سوء آن را بر احشاء دیده شد. علت تفاوت در نتایج این دو مطالعه ممکن است مرتبط با روش دریافت پیپرین باشد. از طرف دیگر، آنها در مطالعه خود، پیپرین را به‌صورت محلول در آب خوراکی تجویز کردند، اما در این مطالعه پیپرین به‌صورت گاواژ تجویز شد.

نتایج مطالعه ما تغییر در ساختار بافتی کلیه را نشان داد و این تغییرات یافته‌های هیستوپاتولوژیکی سایر یافته‌های این مطالعه را تایید کرد. Sobhey در سال ۲۰۲۳ در مطالعه خود نشان داد سیکلوفسفامید منجر به کولاپس گلومرول‌ها، گشاد شدن فضای بومن و انفیلتراسیون بینابینی التهابی می‌شود(۲۹). هم‌چنین محقیقن نشان داده‌اند استفاده از سیکلوفسفامید باعث دژنراسیون و نکروز شدید و کنده شدن سلول‌های اپیتلیوم لوله‌ای بافت کلیه، جمع شدن شبکه گلومرولی، افزایش فضای لومن لوله‌های کلیه و پرخونی در شبکه گلومرولی می‌شود(۱). در مطالعه ما، تغییرات فوق به همراه کنده شدن سلول‌های اپیتلیالی در لوله‌های خمیده دور و نزدیک و اتساع لومن این مجاری مشهود بود. هم‌چنین مطالعه هیستوپاتولوژیک نشان داد که سیکلوفسفامید باعث نکروز و دژنراسیون شدید در اپیتلیوم لوله‌ای و پرخونی در عروق بینابینی می‌شود. در حالی‌که درمان با پیپرین به‌طور قابل توجهی آسیب‌های کلیوی ناشی از سیکلوفسفامید را کاهش داد.

در شیمی درمانی، هنوز داروی تایید شده بالینی برای مقابله با نفروتوکسیسیته ناشی از سیکلوفسفامید وجود ندارد. البته مطالعات نشان داده‌اند که تجویز همزمان مولکول‌های زیست فعال طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی به همراه داروی شیمی درمانی به‌طور قابل توجه‌ای می‌تواند آسیب کلیه را کاهش دهد(۳۰). پیپرین منبع بالقوه آنتی اکسیدان‌های طبیعی است که می‌تواند استرس اکسیداتیو را با مهار آلفا آمیلاز و آلفا گلوکوزیداز کنترل کند(۳۱). در مطالعات گذشته گزارش شده است که پیپرین فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانتی، ضد آپوپتوز و ضد پراکسیداسیون لیپیدی قابل توجهی دارد که می‌تواند به سرکوب یا کاهش پیشرفت شرایط مختلف مرتبط با استرس اکسیداتیو کمک کند(۳۳،۳۲). در یک مطالعه اثر محافظتی پیپرین در برابر آسیب کلیه ناشی از ایسکمی/ریپرفیوژن انجام شده است. آن‌ها از دو دوز ۱۰ و mg/kg ۲۰ وزن بدن به مدت ۱۰ روز از پیپرین به شکل داخل صفاقی استفاده کرده‌اند. نتایج آن نشان داد سطح کراتینین و اوره به‌طور قابل توجهی کاهش یافته و آسیب هیستوپاتولوژیک کلیه نیز کاهش یافته بود(۵). در این مطالعه نیز، تغییرات بیوشیمیایی و بافت شناسی ناشی از تجویز سیکلوفسفامید برای کاهش یا جلوگیری از عوارض جانبی این دارو به دنبال تجویز پیپرین تعیین شد. آنها نشان داده‌اند که دوز ۲۰ میلی‌گرم نقش موثرتری در مقایسه با دوز ۱۰ داشت. درحالی‌که مطالعه ما دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم را موثرتر نشان داد. شاید تفاوت در نتایج در ارتباط با نحوه القا سمیت کلیوی و یا نوع حیوان باشد. هم‌چنین محقیقن در مطالعه دیگری نشان داده‌اند که تزریق پیپرین با دوز ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌مدت ۱۵ روز، آسیب مغزی ناشی از ایسکمی و استرس اکسیداتیو را از طریق کاهش MDA و افزایش فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی (گلوتاتیون) و آنزیمی بهبود می‌بخشد(۱۶).

ازمحدودیت‌های این مطالعه ارزیابی ایمنوهیستوشیمی به جهت بررسی بیشتر مکانیسم تاثیر پیپرین بر کاهش اثرات سوء CP می‌باشد.

و نهایت این‌که مطالعه ما نشان داد که پیپرین می‌تواند در کاهش سمیت کلیوی ناشی از سیکلوفسفامید موثر باشد. پیپرین با کاهش پارامترهای استرس اکسیداتیو، کاهش سطوح Urea و کراتینین و بهبود عملکرد کلیوی در برابر اثرات سمی متابولیت‌های فعال سیکلوفسفامید اثر محافظتی دارد و می‌تواند به‌صورت بالقوه در رژیم‌های درمانی حاوی سیکلوفسفامید جهت کاهش عوارض کلیوی در بیماران سرطانی استفاده گردد.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

## سپاسگزاری

ایـن مقالـه حاصـل طـرح تحقیقـاتی مسـتخرج از پایان‌نامه مصوب به شـماره ۱۸۲۶۷ متعلـق بـه دانشـجوی رشته پزشکی خانم فاطمه کریم‌پور ملکشاه می‌باشـد کـه از محـل معاونـت تحقیقـات و فنـآوری دانشـگاه علـوم پزشکی مازنـدران (مرکـز تحقیقـات بیولـوژی سـلولی و مولکولی) تامین اعتبار شده است و دارای کد اخلاق بـه شماره IR.MAZUMS. REC.1402.085 می‌باشد.

## References

1. Temel Y, Kucukler S, Yıldırım S, Caglayan C, Kandemir FM. Protective effect of chrysin on cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via the inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2020; 393(3): 325-337.
2. El- Shabrawy M, Mishriki A, Attia H, Emad Aboulhoda B, Emam M, Wanas H. Protective effect of tolvaptan against cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in rat models. Pharmacol Res Perspect 2020; 8(5): e00659.
3. Wanas H, El- Shabrawy M, Mishriki A, Attia H, Emam M, Aboulhoda BE. Nebivolol protects against cyclophosphamide- induced nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. Clin Exp Pharmacol Physiol 2021; 48(5): 811-819.
4. Kerimoğlu G, Arıcı T, Bıyık AF, Kulaber A, Türkmen Alemdar N, Demir S, et al. Protective potential of pterostilbene against cyclophosphamide-induced nephrotoxicity and cystitis in rats. Int Urol Nephrol 2023; 55(12): 3077-3087.
5. Mohammadi M, Najafi H, Yarijani ZM, Vaezi G, Hojati V. Protective effect of piperine in ischemia-reperfusion induced acute kidney injury through inhibition of inflammation and oxidative stress. J Tradit Complement Med 2020; 10(6): 570-576.
6. Jaisin Y, Ratanachamnong P, Wongsawatkul O, Watthammawut A, Malaniyom K, Natewong S. Antioxidant and anti-inflammatory effects of piperine on UV-B-irradiated human HaCaT keratinocyte cells. Life Sci 2020; 263: 118607.
7. Dhargawe N, Mahakalkar S, Mohod B, Raj JP. Evaluation of Analgesic, Anti-Inflammatory, and Antipyretic Activity of Piperine: An Experimental Study. Pharma res 2021; 12(2): 176.
8. Guo L, Yang Y, Sheng Y, Wang J, Ruan S, Han C. Mechanism of piperine in affecting apoptosis and proliferation of gastric cancer cells via ROS-mitochondria-associated signalling pathway. J Cell Mol Med 2021; 25(20): 9513-9522.
9. Zhang L, Kuang G, Gong X, Huang R, Zhao Z, Li Y, et al. Piperine attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury via suppressing the TLR4 signaling cascade in mice. Transpl Immunol 2024; 84: 102033.
10. Fani F, Hosseinimehr SJ, Zargari M, Mirzaei M, Karimpour Malekshah A, Talebpour Amiri F. Piperine mitigates oxidative stress, inflammation, and apoptosis in the testicular damage induced by cyclophosphamide in mice. J Biochem Mol Toxicol 2024; 38(4): e23696.
11. Safarbalou A, Ebrahimi F, Amiri FT, Hosseinimehr SJ. Radioprotective Effect of Piperine, as a Major Component of Black Pepper, Against Radiation-induced Colon Injury: Biochemical and Histological Studies. Curr Radiopharm 2024; 17(1): 38-45.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

12. Sudjarwo SA, Eraiko K, Sudjarwo GW. Protective effects of piperine on lead acetate induced-nephrotoxicity in rats. Iran J Basic Med Sci 2017; 20(11): 1227.
13. Kim HG, Han EH, Jang W-S, Choi JH, Khanal T, Park BH, et al. Piperine inhibits PMA-induced cyclooxygenase-2 expression through downregulating NF-κB, C/EBP and AP-1 signaling pathways in murine macrophages. Food Chem Toxicol 2012; 50(7): 2342-2348.
14. Hamzeh M, Hosseinimehr SJ, Karimpour A, Mohammadi HR, Khalatbary AR, Amiri FT. Cerium oxide nanoparticles protect cyclophosphamide-induced testicular toxicity in mice. Int J Prev Med 2019; 10: 5.
15. Panda S, Kar A. Piperine lowers the serum concentrations of thyroid hormones, glucose and hepatic 5′ D activity in adult male mice. Horm Metab Res 2003; 35(9): 523-526.
16. Azab S, Elsabbagh WA, El-Daim A, Mohammed M, Rashed E. Beneficial Effects of Piperine in global cerebral ischemia/ reperfusion model in irradiated rats. Egypt J Rad Sci Applic 2017; 30(2): 161-170.
17. Hamzeh M, Amiri FT, Beklar SY, Hosseinimehr SJ. Nephroprotective effect of cerium oxide nanoparticles on cyclophosphamide-induced nephrotoxicity via anti-apoptotic and antioxidant properties in BALB/c mice. Marmara Pharm J 2018; 22(2): 180-189.
18. Zargari M, Mohammadian M ,Malekshah AK, Mianabadi M, Mogaddam AE, Amiri FT. Tyrosol and Olive Oil Ameliorate Sodium Arsenate-Induced Nephrotoxicity by Modulating of Oxidative Stress and Histological Changes in Mice. Int J Prev Med 2023; 14(1): 47.
19. Kim W-I, Lim J-O, Pak S-W, Lee S-J, Shin I-S, Moon C, et al. Exposure to China dust exacerbates testicular toxicity induced by cyclophosphamide in mice. Toxicol Res 2023; 39(1): 115-125.
20. El-Beheiry KM, El-Sayad ME-S, El-Masry TA, Elsisi AE .Combination of metformin and hesperidin mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity. Emerging role of PPAR-γ/Nrf-2/NF-κB signaling pathway. Int Immunopharmacol 2023; 117: 109891.
21. El-Baz FK, Ali SI, Elgohary R, Salama A. Natural β-carotene prevents acute lung injury induced by cyclophosphamide in mice. PLoS One 2023; 18(4): e0283779.
22. Soliman MM, Sayed SM, Youssef GBA, Athobaiti S, El-Shehawi AM. Taify Pomegranate Juice Extract Abrogates Testicular Dysfunction Induced by Acrylamide: Role of Inflammatory, Antioxidants, and Oxidative Stress Biomarkers. Andrologia 2023; 2023(4): 1-10.
23. Alshahrani S, Ali Thubab HM, Ali Zaeri AM, Anwer T, Ahmed RA, Jali AM, et al. The protective effects of sesamin against cyclophosphamide-induced nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammatory-cytokines and apoptosis in rats. Int J Mol Sci 2022; 23(19): 11615.
24. Simpson DS, Oliver PL. ROS generation in microglia: understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. Antioxidants 2020; 9(8): 743.
25. Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, Zarkovic K. Oxidative stress and regeneration. Free Radic Biol Med 2022; 181: 154-165.
26. Wang B, Wang Y, Zhang J, Hu C, Jiang J, Li Y, et al .ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis. Arch Toxicol 2023: 1-13.
27. Vijayakumar RS, Surya D, Nalini N. Antioxidant efficacy of black pepper (Piper

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]

nigrum L.) and piperine in rats with high fat diet induced oxidative stress. Redox Rep 2004; 9(2): 105-110.

28. Rauscher FM, Sanders RA, Watkins JB, 3rd. Effects of piperine on antioxidant pathways in tissues from normal and streptozotocin-induced diabetic rats. J Biochem Mol Toxicol 2000; 14(6): 329-334.
29. Sobhey MY, Agaba AA, Kandeel MK. Ameliorative Role of Cinnamon Oil in Opposing Cyclophosphamide-induced Nephrotoxicity in the Adult Male Albino Rats "Histological and Histomorphometric Study". Al-Azhar Int Med J 2023; 4(6): 255-262.
30. Chen L, Shi G-r, Huang D-d, Li Y, Ma C-c, Shi M, et al. Male sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. Biomed Pharmacother 2019; 112: 108585.
31. Magaña-Barajas E, Buitimea-Cantúa GV, Hernández-Morales A, Torres-Pelayo VdR, Vázquez-Martínez J, Buitimea-Cantúa NE. In vitro α-amylase and α-glucosidase enzyme inhibition and antioxidant activity by capsaicin and piperine from Capsicum chinense and Piper nigrum fruits. J Environ Sci Health B 2021; 56(3): 282-291.
32. Siddiqui S, Khushtar M, Zafar A, Hasan SM, Arshad M, Ahmad MA, et al. Mechanism-Based Physiological Effects of Piperine: A Review. Cur Pharma Rep 2023; 9(3): 1-11.
33. Adeyemo OA, Ore A, Ajisafe EO. The protective effect of piperine on oxidative stress and hepatic damage induced by diisononyl phthalate in rat. Egypt J Bas Appl Sci 2021; 8(1): 293-301.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-07 ]