

## Nephroprotective Effect of Piperine Against Cisplatin Induced Nephrotoxicity

Aoxue ZHANG <sup>1</sup> #, Si ZHAO <sup>1</sup> #, Lina GU <sup>1</sup>, Yining HE <sup>1</sup> #, Kaizhi WEN <sup>2</sup> # & Weiming HE <sup>1</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Chinese Medicine Nephrology, Affiliated Hospital of Jiangsu Provincial Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, 210023, China

<sup>2</sup> Department of Chinese Medicine and Nephrology, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, 210023, China

**SUMMARY.** Cisplatin is one of the standard anticancer drugs used to treat a wide range of solid cancers. Due to the accumulation of cisplatin in the renal epithelial cells, nephrotoxicity has been identified as the principal side effect that restricts its clinical application. The purpose of the current study was to evaluate the potential nephroprotective impact of piperine against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats and the probable mechanisms underlying this nephroprotection. Before administering a single dosage of nephrotoxic cisplatin (7 mg/kg), rats were pretreated with 50 mg/kg piperine for 10 days. Cisplatin provoked acute nephrotoxicity, characterized by markedly elevated blood urea nitrogen and serum creatinine levels. In addition, lipid peroxidation and the levels of reduced glutathione and catalase were dramatically diminished. In addition, the tissue concentrations of the proinflammatory mediators IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and NF- $\kappa$ B were considerably elevated in the cisplatin group. In comparison to the cisplatin group, piperine dramatically alleviated the nephrotoxic effects of cisplatin, the oxidative stress and inflammatory condition. Histopathological evaluation further validated the nephroprotective effect of piperine. In conclusion, these results indicate that piperine protects against the nephrotoxicity generated by cisplatin.

**RESUMEN.** El cisplatino es uno de los medicamentos anticancerígenos estándar que se usa para tratar una amplia gama de cánceres sólidos. Debido a la acumulación de cisplatino en las células epiteliales renales, se ha identificado la nefrotoxicidad como el principal efecto secundario que restringe su aplicación clínica. El propósito del estudio actual fue evaluar el impacto nefroprotector potencial de la piperina contra la nefrotoxicidad inducida por cisplatino en ratas y los mecanismos probables subyacentes a esta nefroprotección. Antes de administrar una dosis única de cisplatino nefrotóxico (7 mg/kg), las ratas fueron pretratadas con 50 mg/kg de piperina durante 10 días. El cisplatino provocó nefrotoxicidad aguda, caracterizada por niveles de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre marcadamente elevados. Además, la peroxidación de lípidos y los niveles de glutatión reducido y catalasa se redujeron drásticamente. Además, las concentraciones tisulares de los mediadores proinflamatorios IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y NF- $\kappa$ B se elevaron considerablemente en el grupo de cisplatino. En comparación con el grupo de cisplatino, la piperina alivió drásticamente los efectos nefrotóxicos del cisplatino, el estrés oxidativo y el estado inflamatorio. La evaluación histopatológica validó aún más el efecto nefroprotector de la piperina. En conclusión, estos resultados indican que la piperina protege frente a la nefrotoxicidad generada por el cisplatino.

**KEY WORDS:** cisplatin, piperine, nephrotoxicity, oxidative stress, inflammatory condition

# These authors contributed equally to this article and should be considered co-authors.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: heweiming\_689@outlook.com