

Piperazine-benzamide Protects against Renal Damage Induced by Sepsis via IL-1 β and TNF- α Inhibition in Mice Model

Limei XIU ^{1#}, Mei LU ^{2#}, Zhuang CHEN ¹, Fei YANG ¹ & Rui CHEN ^{3,4*}

¹ Department of Critical Care Medicine, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng, Inner Mongolia, 024000, China

² Department of Intensive Care Unit, Huaian Hospital of Huai'an City, Huai'an, Jiangsu, 223200, China

³ Emergency Department, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510120, China

⁴ Guangdong Provincial Key Laboratory of Research on Emergency in TCM, Guangdong, 510120, China

SUMMARY. In the present study effect of piperazine-benzamide was investigated on pathological damage associated with AKI in mice model *in vivo*. The mice model of AKI was established by cecal ligation and puncture surgery procedure and levels of TNF- α as well as IL-1 β were determined by ELISA assay. Western blotting was used to measure protein expression and hematoxylin and eosin (H&E) for detection of pathological damage. A significant increase in survival rate of AKI mice was observed in mice by piperazine-benzamide treatment. Piperazine-benzamide treatment of the mice reversed AKI-induced increase in creatinine and blood urea nitrogen level. Renal injury development by AKI in mice was also prevented significantly on treatment with piperazine-benzamide. Treatment with piperazine-benzamide reversed AKI-induced production of IL-1 β , IL-18 and TNF- α in mice renal tissues. The AKI-mediated promotion of Bax expression was inhibited while as Bcl-2 level was promoted in mice renal tissues by piperazine-benzamide treatment. Thus, piperazine-benzamide treatment improves survival rate and prevents kidney damage induced by sepsis in mice. It inhibits production of inflammatory cytokines and raises expression of Bcl-2 protein in AKI mice. Therefore, piperazine-benzamide may be used for the treatment of kidney damage associated with sepsis.

RESUMEN. En el presente estudio, se investigó el efecto de piperazina-benzamida sobre el daño patológico asociado con AKI en modelos de ratones *in vivo*. El modelo de ratón de AKI se estableció mediante ligadura cecal y procedimiento de cirugía de punción y los niveles de TNF α así como IL 1 β se determinaron mediante ensayo ELISA. Se utilizó Western Blot para medir la expresión de proteínas y hematoxilina y eosina (H&E) para la detección de daño patológico. Se observó un aumento significativo en la tasa de supervivencia de los ratones AKI en ratones mediante el tratamiento con piperazina-benzamida. El tratamiento con piperazina-benzamida de los ratones revirtió el aumento inducido por AKI en la creatinina y el nivel de nitrógeno ureico en sangre. El desarrollo de daño renal por AKI en ratones también se previno significativamente con el tratamiento con piperazina-benzamida. El tratamiento con piperazina-benzamida revirtió la producción de IL-1 β , IL-18 y TNF α inducida por AKI en tejidos renales de ratones. La promoción de la expresión de Bax mediada por AKI se inhibió mientras que el nivel de Bcl 2 se promovió en los tejidos renales de los ratones mediante el tratamiento con piperazina-benzamida. Por tanto, el tratamiento con piperazina-benzamida mejora la tasa de supervivencia y previene el daño renal inducido por la sepsis en ratones. Inhibe la producción de citocinas inflamatorias y aumenta la expresión de la proteína Bcl 2 en ratones AKI. Por tanto, la piperazina-benzamida se puede utilizar para el tratamiento del daño renal asociado con la sepsis.

KEY WORDS: acute kidney injury, anti-inflammatory, interleukins, piperazine-benzamide, protective effect.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: chenrui1231@sina.com

Limei XIU and Mei LU both are the first authors, they contributed equally.