

Nephroprotective Effect of Melatonin in Sepsis Induces Renal Injury: CLP Mice Model

Reyam Talib HAMZA, Sahar A. MAJEED, Fadhaa Abdulameer GHAFIL,
Ekhlas Sabah HASSAN * & Najah R. HADI

*Department of Pharmacology & Therapeutics, Faculty of Medicine,
University of Kufa, Iraq*

SUMMARY. One of the most complex clinical challenges in medical practice is sepsis-induced renal dysfunction and despite many therapeutic approaches have been used in such clinical challenges, still there is more need for a new effective therapeutic approach. The objectives were to investigate if melatonin may help protect the kidneys during polymicrobial sepsis by modulating the inflammatory and oxidative stress pathways. Twenty four mature male Swiss-albino mice with were randomized into 4 groups (n = 6), sham (laparotomy without CLP), sepsis (laparotomy with CLP), vehicle (equivalent volume of DMSO prior to CLP), melatonin (30 mg/kg/30 min i.p prior to CLP and 30 min, 4 h, and 8 h after CLP group. Blood sample used to assessment serum levels of urea and creatinine. Kidney used to assessed tissue TNF- α , IL-10, IL-6, TNFR1, VEGF, notch1 and jagged1 in addition to the histology analysis. Blood levels of urea and creatinine, as well as tissue levels of TNF-, IL-6, IL-10, VEGF, and TNFR1, were much lower in sham group as compared to sepsis and vehicle groups. Furthermore, blood levels of urea and creatinine, as well as tissue levels of TNF-, IL-6, VEGF, and TNFR1, were considerably lower in melatonin group in comparison to the sepsis and vehicle groups, while IL-10 is significantly hiegher in melatonin group in comparison to the sepsis and vehicle groups. But, It had been discovered that the tissue levels of notch1 and jagged1 in the sham group were much lower than those in the sepsis and vehicle groups. Furthermore, it was discovered that the tissue levels of notch1 and jagged1 in melatonin group were much lower in comparison to those in the sepsis and vehicle groups. In histology, melatonin may dramatically decrease renal injury and decrease the severity of tubular damage and inflammation when compared to the sepsis and vehicle groups, which had severe renal impairment, tubular damage, and inflammation. Melatonin can reduce renal impairment during CLP-induced polymicrobial sepsis in male mice by altering notch1 and jagged1 downstream signaling pathways, resulting in reduced cytokines IL6, TNF, VEGF, and the TNFR1 and increased anti-inflammatory cytokine (IL-10).

RESUMEN. Uno de los desafíos clínicos más complejos en la práctica médica es la disfunción renal inducida por sepsis y, a pesar de que se han utilizado muchos enfoques terapéuticos en tales desafíos clínicos, aún existe una mayor necesidad de un nuevo enfoque terapéutico efectivo. Los objetivos eran investigar si la melatonina puede ayudar a proteger los riñones durante la sepsis polimicrobiana mediante la modulación de las vías de estrés oxidativo e inflamatorio. Veinticuatro ratones albinos suizos machos maduros se aleatorizaron en 4 grupos (n = 6), simulación (laparotomía sin CLP), sepsis (laparotomía con CLP), vehículo (volumen equivalente de DMSO antes de CLP), melatonina (30 mg/ kg/30 min ip antes del CLP y 30 min, 4 h y 8 h después del grupo CLP Muestra de sangre utilizada para evaluar los niveles séricos de urea y creatinina Riñón utilizado para evaluar tejido TNF- α , IL-10, IL-6 , TNFR1, VEGF, muesca1 y jagged1 además del análisis histológico Los niveles sanguíneos de urea y creatinina, así como los niveles tisulares de TNF-, IL-6, IL-10, VEGF y TNFR1, fueron mucho más bajos en el grupo simulado que Además, los niveles sanguíneos de urea y creatinina, así como los niveles tisulares de TNF-, IL-6, VEGF y TNFR1, fueron considerablemente más bajos en el grupo de melatonina en comparación con los grupos de sepsis y vehículo, mientras que La IL-10 es significativamente más alta en el grupo de melatonina en comparación con los grupos de sepsis y vehículo, pero se descubrió que los niveles tisulares de notch1 y jagged1 en el grupo simulado fueron mucho más bajos que los de los grupos de sepsis y vehículo. Además, se descubrió que los niveles tisulares de notch1 y jagged1 en el grupo de melatonina eran mucho más bajos en comparación con los de los grupos de sepsis y vehículo. En histología, la melatonina puede disminuir drásticamente la lesión renal y disminuir la gravedad del daño tubular y la inflamación en comparación con los grupos de sepsis y vehículo, que tenían insuficiencia renal grave, daño tubular e inflamación. La melatonina puede reducir la insuficiencia renal durante la sepsis polimicrobiana inducida por CLP en ratones macho al alterar las vías de señalización aguas abajo de notch1 y jagged1, lo que da como resultado una reducción de las citocinas IL6, TNF, VEGF y TNFR1 y un aumento de la citocina antiinflamatoria (IL-10).

KEY WORDS: CLP, endotoxemia, jagged1, melatonin, notch1, sepsis.

* Author to whom correspondence should be addressed: *Email:* ekhlass.khazaal@uokufa.edu.iq.