



ارتباط مسمومیت به وسیله کادمیوم با بیان ژن های NF-kB/MAPK و CD163 در غده فوق کلیوی موش

عطیه غلامی^۱، زهرا مرجانی^۱، سعید حصارکی^۲

^۱ دانش آموخته واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۲ گروه پاتوبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۳ دی ماه ۱۴۰۱، تاریخ پذیرش: ۹ اسفند ماه ۱۴۰۱

doi 10.22059/jvr.2023.349449.3304



20.1001.1.20082525.1402.78.1.1.3

چکیده

زمینه مطالعه: کادمیوم یک فلز سنگین است که برای حیوانات و انسان مضر است. قرار گرفتن در معرض آن باعث التهاب، آپوپتوز یا نکروز در بسیاری از بافت‌ها از جمله آدرنال می‌شود.

هدف: بررسی تأثیر مقادیر مسمومیت‌زای کادمیوم بر میزان بیان ژن‌های دخیل در التهاب و فیبروز بود. التهاب بر میزان مرگ سلول‌های پارانشیم می‌افزاید و فیبروز نیز بدون این که بتواند کارکرد پارانشیم اولیه را داشته باشد، فقط محل سلول‌های مرده را پر خواهد کرد.

روش کار: در مطالعه حاضر، کلرید کادمیوم با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به جیره ده سر موش سوری در دو گروه پنج‌تایی اضافه شد. در روز سی‌ام مطالعه، بافت‌های غده آدرنال به سرعت جهت بررسی بیان NF-kB/MAPK، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین بافت و انجام ایمونوهیستوشیمی (CD163) به آزمایشگاه فرستاده شد.

نتایج: التهاب ذکر شده در مطالعات دیگر می‌تواند با فعال شدن مسیر فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-kB) نیز مرتبط باشد. محصولات ژنی NF-kB مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و p38 را آغاز می‌کند. در مطالعات گذشته نشان داده شد که MAPK باعث ایجاد نکروز یا آپوپتوز در بافت‌ها می‌شود. در هیستوپاتولوژی، هسته‌های متراکم و احتمالاً پیکنوز شده در گروه کادمیوم بیشتر بود. بیان بیشتر مولکول CD163 در گروه کادمیوم نشان‌دهنده شروع فرآیند فیبروز پس از التهاب مزمن می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی: مطالعه حاضر داده‌های اساسی‌تری را برای بررسی مکانیسم آسیب آدرنال در مسمومیت با کادمیوم ارائه داد. در واقع کادمیوم با تأثیر بر روی مسیرهای التهابی موجب مرگ سلول‌ها شده و از طرفی با تحریک روند فیبروز موجب آسیب جبران‌ناپذیر بیشتری در بافت آسیب‌دیده غده آدرنال می‌شود.

کلمات کلیدی: غده فوق کلیه، کادمیوم، فیبروز، MAPK، NF-kB

کپی‌رایت © تحقیقات دامپزشکی: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است، © نویسندگان.

ناشر: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران.

نویسنده مسئول: سعید حصارکی، گروه پاتوبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مقدمه

کادمیوم فلزی سنگین است که در لحیم و باتری به کار برده می‌شود و به عنوان آلیاژ در آبکاری و پوشش‌های فلزی کاربرد دارد. راه‌های ورود کلرید کادمیوم (CdCl₂) به بدن انسان و حیوانات بیشتر از طریق استنشاق و دستگاه گوارش می‌باشد. قرار گرفتن مکرر و طولانی مدت در معرض این فلز باعث ایجاد اثرات سمی متعدد از جمله بیماری‌های ریوی، کبدی، کلیوی و قلبی-عروقی می‌شود. اندام‌های هدف کادمیوم بیضه‌ها، کبد، کلیه‌ها و حتی ادرنال است. اندام‌های غدد درون ریز هنگام مواجهه با کادمیوم آسیب می‌بینند (۱). کادمیوم می‌تواند باعث التهاب لوزالمعده موش صحرایی شود. در واقع کادمیوم در پانکراس موش‌ها انباشته شده و از طریق بیان بیش از حد نیتریک اکسید سنتاز (iNOS)، فاکتور هسته‌ای-کب (NF-kB)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α)، همراه با

تغییرات هیستوپاتولوژی التهاب پانکراس را تحریک می‌کند (۲). Monaco و همکاران در سال ۲۰۱۷ مشاهده کردند که کاهش قابل توجه سطح هورمون‌های تیروئید و کاهش بیان ژن‌های دخیل در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید در دو نسل لارو گورخرماهی (*Danio rerio*) با قرار گرفتن والدین با کادمیوم همراه با تریبوتیلین (که یک ضدحیات است معمولاً به عنوان رنگ روی بدنه کشتی‌های اقیانوس پیما به کار می‌رود تا جلبک‌ها رشد نکنند tributyltin) اتفاق افتاده است (۳). افزودن طولانی مدت کادمیوم به جیره غذایی موش‌ها موجب تجمع آن به صورت مزمن و گسترده در کلیه‌ها شده است. اختلال در عملکرد کلیه زمانی رخ می‌دهد که میزان محتوای کادمیوم در قشر کلیه به آستانه بحرانی ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برسد (۴). Imam و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که کادمیوم موجب خودخوری سلولی در قشر غده فوق کلیه می‌شود. طولانی و مزمن شدن نارسایی کلیه موجب استئومالاسیا (Osteomalacia) خواهد شد. دفع کادمیوم عمدتاً توسط کلیه‌ها صورت می‌گیرد اما این روند بسیار کند و ناکافی است، از طرفی این فلز نیمه عمر طولانی دارد، پس با این حساب اثرات مخرب زیادی دارد (۵). Pearson و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان دادند که کینازی به نام MAPK در مسیرهای انتقال سیگنال مشارکت دارد که رویدادهای درون سلولی از جمله پاسخ‌های هورمونی و رشد در موجودات ارگانیسمی مختلف را کنترل می‌کند (۶). Tak و همکاران در سال ۲۰۰۱ ثابت کردند که فاکتور هسته‌ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا NF-κB، در نفوسیت‌های B فعال شده در حال رونویسی DNA دیده می‌شود. این فاکتور تقریباً در تمام سلول‌ها و گونه‌های پستانداران یافت می‌شود و نقش کلیدی در تنظیم پاسخ ایمنی دارد. تنظیم نادرست آن با سرطان و بیماری‌های خود ایمنی مرتبط است (۷). در مطالعه حاضر تأثیر کادمیوم روی بیان ژن‌های MAPK و NF-κB در غده فوق کلیه موش بررسی شد. Antan و همکاران در سال ۲۰۲۲ در یک مطالعه نشان دادند که کلرید کادمیوم می‌تواند گلوکوتائون، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز را در بیضه‌ها کاهش دهد و هم‌زمان موجب افزایش بروز TNFα و فاکتور هسته‌ای کاپای B (NF-κB) شود. TNFα عامل اصلی ایجاد رادیکال‌های اکسیداتیو، التهاب، بروز ژن‌های LC3B، Beclin-1 و کاسپاز-۳ هم‌زمان با تغییرات هیستوپاتولوژی است. پروتئین‌های LC3B و Beclin-1 مسئول خودخوری سلولی و کاسپاز-۳ مسئول آپوپتوز می‌باشند. درمان با ملاتونین می‌تواند اثرات سمی ناشی از کادمیوم را در بیضه کاهش دهد (۸). در آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو، وجود MAPK برای سیگنال دهی آپوپتوز لازم است. فعالیت آن بیان ژن و مسیرهای آپوپتوز را تحت کنترل دارد. خانواده MAPK از سه پروتئین کیناز اصلی به نام‌های ERK، JNK و p38 تشکیل شده است که ارتباط نزدیکی با رشد و تمایز سلولی دارند. این پروتئین‌ها مرتبط با التهاب، آپوپتوز و مرگ سلولی می‌باشند. مسیر ERK نقش اساسی در انتقال سیگنال‌های میتوزن‌ها مانند فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) دارد که باعث رشد و تکثیر سلولی می‌شود. JNK از طریق یک سری مواد واسطه، p53 را فعال می‌کند و آن نیز پروتئین Bax را فعال می‌کند که شروع آپوپتوز است. قوی‌ترین فعال کننده ژن p38 استرس اکسیداتیو است. P38 می‌تواند باعث فعالیت زیاد فاکتور رونویسی NF-κB شود. این فاکتور رونویسی معمولاً سیستم ایمنی و التهاب را تحریک می‌کند (۹). Tian و همکاران در سال ۲۰۲۰ بیان داشتند که گورخرماهی‌های بالغ که در معرض ۱ میکرومول در لیتر کلرید کادمیوم قرار داشتند، فرزندان با درجات مختلف ناهنجاری تولید کردند. به‌عنوان نمونه سطح تری یدوتیرونین و تیروکسین در بالغین و نیز لاروها کاهش یافته بود (۱۰). Yang و همکاران در سال ۲۰۲۱ گزارش کردند که کادمیوم باعث فعال شدن مسیر پروتئین کینازهای تنظیم شده خارج سلولی (ERK) در غده تیروئید موش و آسیب غده تیروئید می‌شود (۱۱). تجمع کادمیوم در پانکراس موش‌ها می‌تواند باعث فعال سازی فاکتورهای التهابی TNFα، iNO و IL6 در خارج سلول و NF-κB در داخل هسته لکوسیت‌ها و در نتیجه ضایعات پانکراس در رت‌ها شود (۱۲). Leal و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثبات کردند که کادمیوم باعث تحریک MAPKها و فسفوریلاسیون Hsp27 در سلول‌های کرومافین آدرنال گاو می‌شود. بنابراین، سلول‌های کرومافین آدرنال یک هدف برای کادمیوم می‌باشند. و هر دو ERK1/2 و p38 فعال می‌شوند. علاوه بر این، Hsp27 در پاسخ به فعال شدن p38، بسیار فسفریله می‌شود. این اثرات بیوشیمیایی کادمیوم ممکن است عملکرد ترشحی طبیعی این سلول‌ها را مختل کند (۱۳). به طور مشابه، قرار گرفتن در معرض کادمیوم در بافت مغز جوجه‌ها باعث افزایش سطح بیان ژن‌های RIPK1، RIPK3 و MLKL و کاهش سطح کاسپاز ۸ می‌شود. در نتیجه کادمیوم در جوجه‌ها بیش از آپوپتوز باعث ایجاد نکروپتوز (Necroptosis) می‌شود (۱۴). در مطالعه حاضر برای مشخص شدن تأثیرات کادمیوم روی غده فوق کلیوی موش‌ها از سنجش بیان ژن‌های مربوط به التهاب استفاده شد.

مواد و روش کار

مدل‌ها و گروه‌های حیوانات: ده سر موش نژاد بальب سی نر با وزن ۲۰ گرم به عنوان حیوانات آزمایشی مورد استفاده قرار گرفتند. قوانین اخلاقی دانشگاه مربوط به نحوه نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه پنج سری کادمیوم و کنترل تقسیم شدند. موش‌ها در دمای کنترل شده 25 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت 50 ± 15 درصد و دوره نوری نرمال (۱۲ ساعت شب و ۱۲ ساعت روز) نگهداری شدند. گروه کادمیوم با یک رژیم غذایی پایه مکمل همراه با تزریق زیر پوستی ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم کلرید کادمیوم در هر روز به مدت چهار هفته نگهداری شدند (۱۵) و گروه کنترل با یک رژیم غذایی پایه تغذیه شدند. در طول فرایند تغذیه، غذا و آب آزادانه در اختیار حیوانات بود. موش‌ها بعد از چهار هفته از شروع آزمایش با فنوباریتال ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی مهربین کشی (euthanasia) شدند. سپس بافت غده آدرنال موش‌ها به سرعت جمع‌آوری و در نیتروژن مایع ذخیره شد.

واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی در زمان واقعی (qRT-PCR): برای این کار، RNA کل از بافت غده آدرنال استخراج شد و سپس به cDNA رونویسی شد. توالی پرایمرها در **جدول ۱** نشان داده شده است. مجموع واکنش حدود ۱۰ میکرولیتر به‌صورت دو محلول سایبرگرین میکس (SYBR Green mix) هر کدام ۵ میکرولیتر، یک میکرولیتر cDNA، ۰/۳ میکرولیتر پرایمر فوروارد، ۰/۳ میکرولیتر پرایمر معکوس و ۳/۴ میکرولیتر آب دوبار تقطیرشده (ddH₂O) بدون RNase صورت گرفت. در ادامه از دستگاه LightCycler[®]480 (BIOER، چین) استفاده شد. بتا اکتین به عنوان یک ژن مرجع برای سایر ژن‌ها استفاده شد. نتیجه نهایی با روش $2^{-\Delta\Delta C_t}$ پردازش گردید (۱۶).

بررسی هیستوپاتولوژیک (H&E): در روز پایانی مطالعه بافت‌های غدد فوق کلیوی به سرعت در فرمالدئید ۱۰ درصد حداقل به مدت ۲۴ ساعت ثابت شدند و در بلوک‌های پارافینی تهیه شده، مقاطع (ضخامت ۵ میکرومتر) برش داده شده، به دست آمد و با هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) برای مشاهده میکروسکوپی رنگ‌آمیزی شد و از آنتی بادی ضد CD163 (خرگوشی ضد انسانی شرکت سما تشخیص، کد EP324) برای ایمونوهیستوشیمی استفاده شد.

بررسی آماری: داده‌ها به‌وسیله نرم افزار گراف‌پد پریسم ۹ با آزمون واریانس یک طرفه و تست توکی (Tukey) انجام شد. نمودارها نیز توسط همین نرم افزار (GraphPad Prism version 9.0) ترسیم شد.

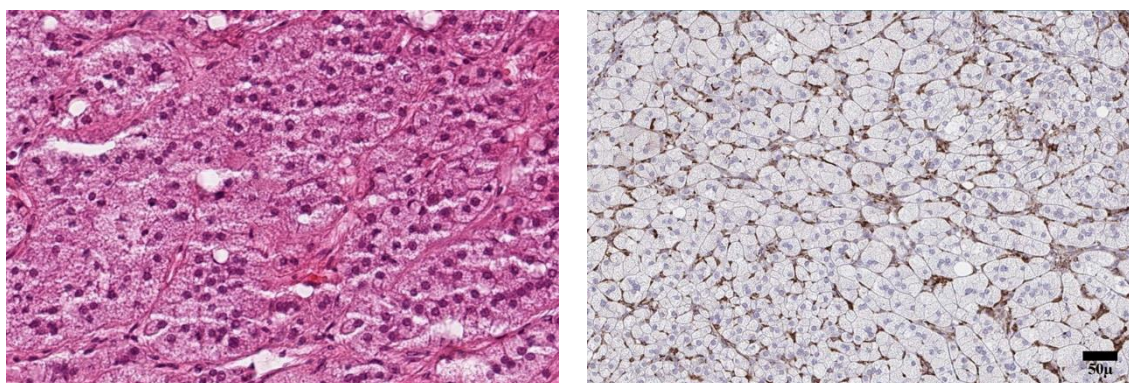
نتایج

فعال شدن مسیرهای NF-κB و MAPK پس از مواجهه با کادمیوم: ضمن یادآوری این‌که مشخصه فعال شدن MAPK فعال شدن مولکول P38 است، به منظور اثبات این‌که آیا مسیرهای NF-κB و P38 نقش تنظیمی در بافت آدرنال موش‌های گروه کادمیوم ایفا می‌کنند، سطوح بیان ژن‌های مرتبط با مسیر سیگنالینگ NF-κB و P38 بررسی شد. در مقایسه با گروه کنترل، سطح بیان NF-κB و P38 در گروه کادمیوم به‌طور قابل توجهی به ترتیب ۳/۳ و ۱/۸ برابر افزایش یافت ($P < 0/05$). نتایج نشان داد که مسیرهای P38 از مسیر NF-κB و MAPK در بافت آدرنال موش‌های آلوده به کادمیوم فعال می‌شوند.

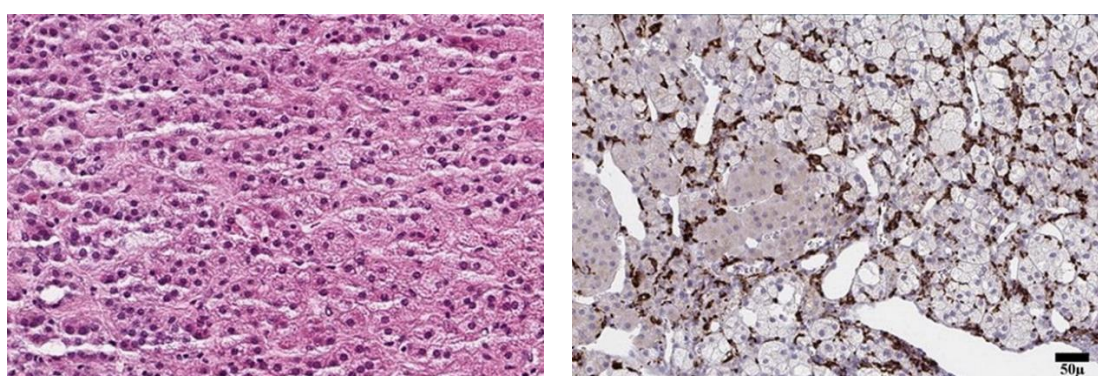
تغییرات پاتولوژیک: مشخص شد که ماکروفاژهای CD163 مثبت سایتوکاین‌های فیبروزدهنده بیشتری ترشح می‌کنند. بافت غده آدرنال گروه کنترل در **تصویر ۱ A و B** نشان داده شد. غدد فوق کلیوی در گروه کنترل گرد و پر از آسینوس بودند. غدد آدرنال در گروه کادمیوم دچار آتروفی آسینار و پیکنوز بودند. اکثر آسینارها پس از آتروفی فاقد شکل گرد بودند. مشاهدات ایمونوهیستوشیمی با بیشتر بودن ماکروفاژهای CD163 مثبت درون سینوزوئیدها بیانگر فیبروز ناشی از تأثیرات مهلک کادمیوم در غده فوق کلیوی بود (**تصویر ۲ A و B**).

جدول ۱. پرایمرهای مخصوص ژن استفاده شده در واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی در زمان واقعی (qRT-PCR) (۱۷، ۱۸).

Reverse 5'to'3	Forward 5'to'3	ژن
AGGGTTGGTACTAGCAACGC	TGGCAGAAGCTATGAAACGA	NF-κB
UGUAUAUACUUCAGCCCUCTT	GAGGGCUGAAGUAUAUACATT	P38



تصویر ۱. A: نمای میکروسکوپی غده آدرنال سالم گروه کنترل با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۱۰۰ برابر). B: ایمونوهیستوشیمی برای نشانگر CD163 که معرف میزان حضور ماکروفاژهای عامل فیبروز است (خط نشان دهنده ۵۰ میکرومتر است). همان طور که مشاهده می شود، تعداد ماکروفاژها اندک و طبیعی است.



تصویر ۲. A: نمای میکروسکوپی غده آدرنال با افزایش جمعیت هسته های تیره درون بافت گروه کادمیوم تیره درون بافت گروه کادمیوم با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۱۰۰ برابر). B: در ایمونوهیستوشیمی برای نشانگر CD163، تعداد ماکروفاژهای فیبروز دهنده بیشتری نسبت به گروه کنترل مشاهده می شود (خط نشان دهنده ۵۰ میکرومتر است).

بحث

گزارش های بسیاری بیان کرده اند که کادمیوم می تواند باعث التهاب و نکروپتوز (حالتی بین نکروز و آپوپتوز) در بافت های مختلف شود. Hesaraki و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که تحت شرایط تجربی غلظت های بالای کادمیوم در جیره (۵۰ و ۱۰۰ ppm) اثرات نکروز دهنده، آپوپتوز دهنده و دژنره کننده در کلیه ها و کبد جوجه های گوشتی ۸ هفته دارد (۱۹). Gharagozlou و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که غلظت های بالای کادمیوم در جیره (۵۰ و ۱۰۰ ppm) اثرات آپوپتوز دهنده و دژنره کننده در بورس فابریسیوس جوجه های گوشتی ۸ هفته دارد (۲۰). Xin و همکاران در سال ۲۰۲۰ نتیجه گرفتند که قرار گرفتن در معرض کادمیوم مسیر سیگنالینگ ALK4/5 را برای القای نکروپتوز در سلول های اپیتلیال لوله کلیوی فعال کرد. علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض کادمیوم همچنین باعث فعال شدن مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT در لنفوسیت های خون محیطی مرغ می شود که منجر به نکروپتوز خواهد شد (۲۱). نتایج مطالعه حاضر تأیید کرد که قرار گرفتن در معرض کادمیوم مسیر NF-kB را فعال و باعث افزایش بیان عوامل التهابی شد. علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض کادمیوم باعث فعال شدن مسیر MAPK شد که با افزایش بیان P38 نیز مشخص و منجر به نکروپتوز آدرنال شد. تغییرات زیادی مانند یوبیکوئیتین در فرآیند ترجمه پروتئین وجود داشت که منجر به تخریب جزئی پروتئین شد. بنابراین بیان mRNA با بیان پروتئین متناسب نیست. Lv و همکاران در سال ۲۰۲۱ بیان کردند که التهاب و نکروپتوز به طور جدایی ناپذیری مرتبط می باشند. گزارش شده است که در مطالعه استئاتوپاتیت غیرالکلی (NASH)، فرآیند التهاب در کبد باعث بروز نکروپتوز کبدی می شود و دلیل آن افزایش بیان گیرنده شماره یک TNF بود (۲۲). Nicolè و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان دادند که مسیر NF-kB اغلب به عنوان یک مسیر التهابی کلاسیک شناخته می شود و توانایی القای نکروپتوز را دارد. مسیر انتقال سیگنال پیش التهابی NF-kB منجر به فعال سازی RIPK1/RIPK3 شده و تحریک نکروپتوز سلولی را تحریک می نماید (۲۳). Zhang و همکاران در سال ۲۰۲۱ گزارش کردند که آلودگی لنفوسیت های مرغ با سرب باعث می شود سلول ها از طریق مسیر

MAPK/NF- κ B دچار نکروپتوز شوند (۲۴). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که افزایش بیان NF- κ B در گروه کادمیوم در روند ایجاد نکروپتوز نقش دارند. Ramesh و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان دادند که قرار گرفتن در معرض سرب، ژن‌های مسیر MAPK/NF- κ B (ERK, JNK, P38, NF- κ B و TNF- α) را برای ایجاد نکروپتوز تحریک می‌کند (۲۵). Liu و همکاران در سال ۲۰۲۲ گزارش کردند که آلودگی جگر مرغ با کادمیوم موجب بیان بیشتر ژن‌های MLKL, RIPK1, RIPK3, ERK, JNK و P38 و در نتیجه ایجاد نکروپتوز شده است (۲۶). در نتایج تجربی مطالعه حاضر روی کادمیوم بیان پروتئین‌های P38 به طور قابل توجهی در غدد فوق کلیوی افزایش یافت، که نشان داد مسیر سیگنالینگ MAPK فعال شده بود. سطوح چندین سایتوکاین و کموکاین در بیماری‌های مختلف کبدی، به ویژه در نارسایی شدید کبدی افزایش می‌یابد. ماکروفاژهای فعال ممکن است در تولید این تعدیل‌کننده‌های ایمنی نقش داشته باشند. CD163 عضوی از خانواده گیرنده‌ها است و عمدتاً روی ماکروفاژهای فعال بیان می‌شود و یک فرم محلول (sCD163) نیز دارد که از ماکروفاژهای فعال آزاد می‌شود. Hiraoka و همکاران در سال ۲۰۰۵ و Kazankov و همکاران در سال ۲۰۲۲ مشخص کردند که سطح sCD163 در سرم بیماران مبتلا به نارسایی شدید کبدی، هیپاتیت حاد با استفاده از روش الیزا اندازه‌گیری شد و بالاتر از افراد طبیعی بود. سطوح sCD163 در سرم بیماران مبتلا به نارسایی شدید کبدی از همه بالاتر بود. همچنین همبستگی خوبی بین سطوح سرمی sCD163 و زمان پروترومبین وجود داشت ($r = -0.677$; $P < 0.001$). این مطالعه گذشته نشان داد که محصولات ماکروفاژهای فعال ممکن است در پاتوژنز نارسایی شدید کبدی نقش داشته باشند و نقش sCD163 ممکن است دارای اهمیت پیش‌آگهی در فیبروز باشد که در نارسایی شدید کبدی شاهد هستیم (۲۷). نتیجه مطالعه حاضر با یافته‌های بسیاری از نکروپتوزهای مشاهده شده در نتایج رنگ‌آمیزی H&E مطابقت داشت.

نتیجه‌گیری نهایی: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کادمیوم با فعال کردن مسیرهای NF- κ B و MAPK و ضایعات پاتولوژیک باعث نکروپتوز در غده فوق کلیوی می‌شود. این یافته‌ها مبنایی نظری برای مطالعه بر روی مکانیسم مسمومیت با کادمیوم فراهم می‌کند که بیانگر التهاب و نکروپتوز در بافت غده آدرنال است.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر در مورد ارتباط مسمومیت به‌وسیله کادمیوم با بیان ژن‌های NF- κ B/MAPK و CD163 در غده فوق کلیوی موش توسط واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران حمایت شده است. از مهندس محمد عابدی (کارشناس آزمایشگاه دامپزشکی) برای تهیه برش‌ها و رنگ‌آمیزی بافتی قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

References

- Zhang Y, Liu Q, Yin H, Li S. Cadmium exposure induces pyroptosis of lymphocytes in carp pronephros and spleens by activating NLRP3. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;202:110903. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110903 PMID: 32800238
- Aja PM, Izekwe FI, Famurewa AC, Ekpono EU, Nwite FE, Igwenyi IO, et al. Hesperidin protects against cadmium-induced pancreatitis by modulating insulin secretion, redox imbalance and iNOS/NF- κ B signaling in rats. *Life Sci.* 2020;259. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118268 PMID: 32800830
- Monaco A, Capriello T, Grimaldi MC, Schiano V, Ferrandino I. Neurodegeneration in zebrafish embryos and adults after cadmium exposure. *Eur J Histochem.* 2017;61(4):2833. doi: 10.4081/ejh.2017.2833
- Osukoya OA, Oyinloye BE, Ajiboye BO, Olokode KA, Adeola HA. Nephroprotective and anti-inflammatory potential of aqueous extract from *Persea americana* seeds against cadmium-induced nephrotoxicity in Wistar rats. *Biometals.* 2021;34(5):1141-53. doi: 10.1007/s10534-021-00333-w PMID: 34365580
- Imam RA, Motawei AG, Abd Algaleel W. Cadmium-induced adrenal cortical autophagy in rats: possible modulation by sildenafil. *Folia Morphol.* 2020;79(4):709-19. doi: 10.5603/FM.a2019.0126 PMID: 31777946

6. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu B-e, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev.* 2001;22(2):153-83. [doi: 10.1210/edrv.22.2.0428](https://doi.org/10.1210/edrv.22.2.0428) [PMID: 11294822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11294822/)
7. Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Investig.* . 2001;107(1):7-11. [doi: 10.1038/s41392-020-00312-6](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6)
8. Antar SA, El-Gammal MA, Hazem RM, Moustafa YM. Etanercept mitigates cadmium chloride-induced testicular damage in rats "an insight into autophagy, apoptosis, oxidative stress and inflammation". *Environ Sci Pollut Res.* . 2022;29:28194–207. [doi: 10.1007/s11356-021-18401-6](https://doi.org/10.1007/s11356-021-18401-6) [PMID: 34993805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34993805/)
9. Ye W, Yan Y, Tang Y, Dong X, Chen G, Kang J, et al. Orexin-a attenuates inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced neural stem cells by regulating NF-KB and phosphorylation of MAPK/P38/Erk pathways. *J Inflamm Res.* 2021;14:2007-17. [doi: 10.2147/JIR.S308078](https://doi.org/10.2147/JIR.S308078)
10. Tian J, Hu J, He W, Zhou L, Huang Y. Parental exposure to cadmium chloride causes developmental toxicity and thyroid endocrine disruption in zebrafish offspring. *Comp Biochem Physiol.* 2020;234:108782. [doi: 10.1016/j.cbpc.2020.108782](https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108782) [PMID: 32339758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339758/)
11. Yang H, Xing R, Liu S, Li P. Effect of fucoxanthin administration on thyroid gland injury induced by cadmium in mice. *Biol Trace Elem Res.* . 2021;199(5):1877-84. [doi: 10.1007/s12011-020-02291-9](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02291-9) [PMID: 32691210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32691210/)
12. Aja PM, Izekwe FI, Famurewa AC, Ekpono EU, Nwite FE, Igwenyi IO, et al. Hesperidin protects against cadmium-induced pancreatitis by modulating insulin secretion, redox imbalance and iNOS/NF- κ B signaling in rats. *Life Sci.* 2020;259:118268. [doi: 10.1016/j.lfs.2020.118268](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118268) [PMID: 32800830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800830/)
13. Leal RB, Posser T, Rigon AP, Oliveira CS, Gonçalves CA, Gelain DP, et al. Cadmium stimulates MAPKs and Hsp27 phosphorylation in bovine adrenal chromaffin cells. *Toxicol.* 2007;234(1):34-43. [doi: 10.1016/j.tox.2007.01.023](https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.01.023) [PMID: 17335952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335952/)
14. Liu L, Liu Y, Cheng X, Qiao X. The alleviative effects of quercetin on cadmium-induced necroptosis via inhibition ROS/iNOS/NF- κ B pathway in the chicken brain. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(4):1584-94. [doi: 10.1007/s12011-020-02563-4](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02563-4) [PMID: 33398654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33398654/)
15. Liu Q, Wang W, Zhang Y, Cui Y, Xu S, Li S. Bisphenol a regulates cytochrome P450 1B1 through miR-27b-3p and induces carp lymphocyte oxidative stress leading to apoptosis. *Fish Shellfish Immunol.* 2020;102:489-98. [doi: 10.1016/j.fsi.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.05.009) [PMID: 32430284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430284/)
16. Hesaraki S, Gharagozlou M, Amoli JS, Bokae S, Vaighan AJ. Histopathological and ultrastructural changes of kidneys in response to cadmium chloride toxicity in broiler chickens. *J Vet Res.* 2010;65(4):281-8.
17. Gharagozlo MJ, Gharagozlou MJ, Nikbakht Broujeni GR, Salar Amoli J, Bokae S, Hesaraki S. the effect of different levels of cadmium on histopathological changes and the rate of lymphoid cells apoptosis of bursa of fabricius in broiler chickens. *J Vet Res.* 2011;66(3):193-201.
18. Xin C, Guangliang S, Qing Z, Qingqing L, Hang Y, Yiming Z, et al. Astilbin protects chicken peripheral blood lymphocytes from cadmium-induced necroptosis via oxidative stress and the PI3K/Akt pathway. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;190:110064. [doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.110064](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.110064) [PMID: 31838230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838230/)
19. Lv F, Yang L, Wang J, Chen Z, Sun Q, Zhang P, et al. Inhibition of TNFR1 attenuates LPS induced apoptosis and inflammation in human nucleus pulposus cells by regulating the NF-KB and MAPK signalling pathway. *Neurochem Res.* 2021;46(6):1390-9. [doi: 10.1007/s11064-021-03278-1](https://doi.org/10.1007/s11064-021-03278-1) [PMID: 33713325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33713325/)
20. Nicolè L, Sanavia T, Cappellesso R, Maffei V, Akiba J, Kawahara A, et al. Necroptosis-driving genes RIPK1, RIPK3 and MLKL-p are associated with intratumoral CD3+ and CD8+ T cell density and predict prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2022;10(3):e004031. [doi: 10.1136/jitc-2021-004031](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004031)
21. Zhang J, Hao X, Xu S. Selenium prevents lead-induced necroptosis by restoring antioxidant functions and blocking MAPK/NF- κ B pathway in chicken lymphocytes. *Biol Trace Elem Res.* 2020;198(2):644-53. [doi: 10.1007/s12011-020-02094-y](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02094-y) [PMID: 32279190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279190/)

22. Ramesh GT, Manna SK, Aggarwal BB, Jadhav AL. Lead exposure activates nuclear factor kappa B, activator protein-1, c-Jun N-terminal kinase and caspases in the rat brain. *Toxicol Lett.* 2001;123(2-3):195-207. [doi: 10.1016/S0378-4274\(01\)00395-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00395-2) [PMID: 11641047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641047/)
23. Liu L, Zhao L, Liu Y, Yu X, Qiao X. Rutin ameliorates cadmium-induced necroptosis in the chicken liver via inhibiting oxidative stress and MAPK/NF- κ B pathway. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(4):1799-810. [doi: 10.1007/s12011-021-02764-5](https://doi.org/10.1007/s12011-021-02764-5) [PMID: 34091842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34091842/)
24. Hiraoka A, Horiike N, Akbar SMF, Michitaka K, Matsuyama T, Onji M. Soluble CD163 in patients with liver diseases: very high levels of soluble CD163 in patients with fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol.* 2005;40(1):52-6. [doi: 10.1007/s00535-004-1493-8](https://doi.org/10.1007/s00535-004-1493-8) [PMID: 15692789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692789/)
25. Kazankov K, Bojsen-Møller KN, Møller HJ, Madsbad S, Grønbæk H. Macrophage activation marker sCD163 is associated with liver injury and hepatic insulin resistance in obese patients before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiol Rep.* 2022;10(2):e15157. [doi: 10.14814/phy2.15157](https://doi.org/10.14814/phy2.15157)
26. Hettinghouse A, Fu W, Liu C-J. Monitoring Atsttrin-Mediated Inhibition of TNF α /NF- κ B Activation through in Vivo Bioluminescence Imaging. *Methods Mol Biol.* 2021;2248:201-10. [doi: 10.1007/978-1-0716-1130-2_14](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1130-2_14)
27. Zhu J, Wang Y, Cao Z, Du M, Hao Y, Pan J, et al. Irisin promotes cementoblast differentiation via p38 MAPK pathway. *Oral Dis.* 2020;26(5):974-82. [doi: 10.1111/odi.13307](https://doi.org/10.1111/odi.13307) [PMID: 32068933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068933/)