Arch

4th International Conference on Agricultural Sciences Medicinal Plants and Traditional Medicine
CINVU
Kosar University
COMSTECH Inter-Islamic Network on Virtual Universities
KOSAR UNIVERSITY
September 20, 2021 Tbilisi - Georgia

مروری بر اثر محافظتی محصولات غنی از ترکیبات پلی فنلی بر سمیت کبدی ناشی از کادمیوم

علیرضا رضائی [۱] ، *کبری شیرانی [۲]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد سم‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران (*نویسنده مسئول)

چکیده

اخیراً، جامعه علمی به تهدیدات ناشی از آلاینده‌های محیطی؛ از جمله فلزات سمی مانند کادمیوم (Cd) و نیاز به یافتن راه‌های مؤثر برای جلوگیری و درمان اثرات نامطلوب آن توجه چشمگیری داشته‌اند. ازآنجاکه کبد یکی از اندام‌های هدف این فلز سمی است و اختلالات در عملکرد صحیح این عضو پیامدهای جدی برای سلامتی دارد؛ هدف از مطالعه حاضر بحث در مورد امکان استفاده از ترکیبات غنی از پلی فنول مانند چای سیاه و سبز، زغال اخته، روغن زیتون، رزماری و زنجبیل به‌عنوان استراتژی محافظت در برابر آسیب کبدی ناشی از فلزات سنگین است. باتوجه‌به توانایی پلی فنول‌ها در اتصال به یون‌های کادمیوم و پتانسیل آنتی‌اکسیدانی قوی این ترکیبات و همچنین فراوانی آنها در محصولات غذایی، امکان استفاده از پلی فنل‌ها به‌عنوان عوامل پیشگیری و درمانی بالقوه از اهمیت بالایی برخوردار است و به ما این امکان را می‌دهد که ترکیبات حاوی پلی فنول ممکن است عوامل محافظتی امیدوارکننده‌ای علیه سمیت کبدی ناشی از کادمیوم در انسان باشند.

واژگان کلیدی: کادمیوم، پلی فنول، کبد، سمیت کبدی، محافظت

www.SID.ir

Arch

۱- مقدمه

داده‌های موجود از مطالعات اپیدمیولوژیک شواهد زیادی در مورد ارتباط نزدیک‌بین وضعیت سلامت انسان و کیفیت رژیم غذایی و همچنین آلودگی شیمیایی محیط طبیعی و شغلی ارائه می‌دهد(Authority, 2009, 2012; Fagerberg et al., 2015; Julin et al., 2012; Nogawa et al., 2017; Satarug et al., 2017; Vickers, 2017). این امر خصوصاً در مورد اندامها و ارگان هایی که در معرض خطر آسیب بیشتری قرار دارند مانند کبد از اهمیت ویژه ای برخوردار است (Hyder et al., 2013; Kang et al., 2013; Mezynska & Brzoska, 2018; Satarug et al., 2017; Vickers, 2017; Wallin et al., 2016; Wang et al., 2016).

کبد یکی از بزرگ‌ترین اندام‌های بدن انسان است (Guicciardi et al., 2013) ، این ارگان وظایف بسیاری از جمله سنتز و ترشح پروتئین های پلاسما و سایر مواد مهم مانند صفرا و گلیکوژن و همچنین ذخیره سازی مواد مغذی و زنوبیوتیک ها و تنظیم متابولیسم لیپیدها را بر عهده دارد(Guicciardi et al., 2013) . این عضو به شکل ویژه ای در معرض مواد مضر مختلف و محصولات سمی آنها قرار دارد ، از جمله رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن (ROS) (Björnsson & Hoofnagle, 2016; Liu et al., 2008; Mahler et al., 1997; Malaguarnera et al., 2012; Vickers, 2017). علاوه بر این ، بسیاری از زنوبیوتیک ها ، مانند کادمیوم (Cd) ، دارای توانایی تجمع در کبد هستند (Baba et al., 2013; M Brzoska et al., 2015; Yoo et al., 2002).

کادمیوم به دلیل سمیت زیاد و فراوانی شایع آن در محیط و غذا توجه محققان را معطوف خودکرده است (Mezynska & Brzoska, 2018; Satarug et al., 2017; Vickers, 2017) شواهد ناشی از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که در دراز مدت سطح پایین این فلز برای سلامتی انسان به ویژه کبد خطرناک است (Choi et al., 2012; Fagerberg et al., 2015; Ferraro et al., 2010; Hyder et al., 2013; Julin et al., 2012; Kang et al., 2013; Lin et al., 2016; Mezynska & Brzoska, 2018; Wallin et al., 2016; Wang et al., 2016; Wu et al., 2014). بنابراین سبب افزایش روزافزون علاقه سازمان بهداشت جهانی ، متخصصان تغذیه و سم شناسان به شناسایی راه های موثر پیشگیری در برابر تأثیرات خطرناک قرار گرفتن در معرض این فلز شده است (Brzóska et al., 2016; Mezynska & Brzoska, 2018). از آنجا که کبد یکی از اندام های هدف برای کادمیوم است و اختلالات در عملکرد صحیح این اندام عواقب جدی برای سلامتی به همراه دارد (Chang et al., 2012; Targher et al., 2008) ، در بررسی حاضر توجه ما به محصولات غذایی غنی از پلی فنول به عنوان یک استراتژی موثر در محافظت از سمیت کبدی ناشی از کادمیوم متمرکز شده است. به دلیل توانایی بالای پلی فنولها در اتصال به یونهای فلزات دو ظرفیتی از جمله فلزات سمی (Borowska et al., 2018; Dai et al., 2012; Fang et al., 2014; Horniblow et al., 2017; Jayantakumar & Shukla, 2014; M Brzoska et al., 2015; Primikyri et al., 2015) ، پتانسیل آنتی اکسیدانی قوی این ترکیبات (Brzóska, Borowska, & Tomczyk,

www.SID.ir

Arch

2016, Brzóska, Rogalska, et al., 2016) و همچنین فراوانی آنها در محصولات غذایی (Brzóska et al., 2016; M Brzóska et al., 2016; Quideau et al., 2011) به نظر می رسد در نظر گرفتن امکان استفاده از پلی فنول ها به عنوان عامل پیشگیری و درمانی بالقوه در برابر سمیت کبدی ناشی از کادمیوم از اهمیت بالایی برخوردار است.

۲- روش تحقیق

به‌منظور انجام مطالعه، مقالات مرتبط با موضوع موردبحث و منتشر شده تا ژوئیه ۲۰۲۱ در پایگاه‌داده‌های مختلف از جمله PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar جستجو شد. فرایند جستجو با استفاده از کلمات کلیدی زیر انجام شد: cadmium, polyphenols, liver, hepatotoxicity, protection, treatment, oxidative stress, antioxidants, minerals, complexation تمام مقالات مرتبط که به تأثیر محصولات حاوی ترکیبات فنلی بر سمیت قلبی ناشی از کادمیوم پرداختند، در روند بررسی قرار گرفتند.

۳- یافته‌ها

۱.۳- محصولات غنی از ترکیبات فنلی در حفاظت و درمان آسیب‌های کبدی ناشی از کادمیوم

پلی فنول‌ها بزرگ‌ترین و متنوع‌ترین گروه از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی هستند که به‌وفور در سبزی‌ها، میوه‌ها، روغن زیتون، چای، قهوه، شراب و ادویه‌جاتی مانند دارچین و کاکائو وجود دارد (Quideau et al., 2011). پلی فنول ها با توجه به ساختار ، وزن مولکولی و الگوهای هیدروکسیلاسیون به پنج کلاس عمده تقسیم می شوند: اسیدهای فنلیک ، الکل های فنلی ، فلاونوئیدها ، استیلبن ها و لیگنان ها (Quideau et al., 2011). طیف گسترده و تنوع عملکردی ترکیبات پلی فنولیک به دلیل حضور گروه های هیدروکسیل بوده که قادر به کلات فلزات و سم زدایی رادیکال های آزاد هستند (Borowska & Brzóska, 2016; Dai et al., 2012; Fang et al., 2014; M Brzoska et al., 2015; Okoye et al., 2013; Quideau et al., 2011).

طی سال‌های گذشته تعداد مطالعات متمرکز بر تأثیرات پیشگیرانه پلی فنول‌ها در انسان و حیوانات به‌شدت افزایش‌یافته است (Borowska et al., 2017; Brzóska et al., 2015; Claudio et al., 2016; M Brzóska et al., 2016; M Brzoska et al., 2015; Ni et al., 2017; Rasines-Perea & Teissedre, 2017; Venancio et al., 2017). تحقیقات متعدد تأیید می کند که ترکیبات پلی فنلی ممکن است در پیشگیری از بسیاری از بیماری های مربوط به استرس اکسیداتیو مانند دیابت ، بیماری های نورودژنراتیو ، بیماری های قلبی عروقی و سرطان ها موثر باشد (Bozzetto et al., 2015; Henning et al., 2015; Hokayem et al., 2013; Rasines-Perea & Teissedre, 2017; Tresserra-Rimbau et al., 2014; Venancio et al., 2017) و همچنین

www.SID.ir

Arch

می تواند در مواجهه با اثرات نامطلوب قرار گرفتن در معرض انواع مختلف زنوبیوتیک ها مفید باشد (Bingül et al., 2013; Choudhury et al., 2016; Kopeć et al., 2016; Winiarska-Mieczan, 2015). علاوه بر این ، گروههای خاص پلی فنول ، توانایی محافظت کبدی دارند (Casalino et al., 2002; Eybl et al., 2006; Kowalczyk et al., 2003; Pang et al., 2016).

۱.۱.۳ – *Chokeberry*

Aronia melanocarpa L. گیاهی درختچه‌ای و متعلق به خانواده *Rosaceae* است. *Aronia* در آغاز قرن بیستم از آمریکای شمالی به اروپا مهاجرت کرد، جایی که خواص مفید آن به‌خوبی شناخته شده بود و توسط مردم بومی آمریکا به طور گسترده‌ای مورداستفاده قرار می‌گرفت (Borowska & Brzóska, 2016). *Aronia berries (chokeberries)* در بسیاری از ترکیبات زیست فعال و مواد مغذی ارزشمند به وفور یافت می شود ، اما از همه مهمتر ، آنها یکی از غنی ترین منابع پلی فنول هستند. فلوونول ها ، پروسیانیدین ها ، اسیدهای هیدروکسی سینامیک و به ویژه آنتوسیانین ها که مسئول رنگ آبی شدید در *Aronia berries* هستند (Borowska & Brzóska, 2016; M Brzoska et al., 2015). محصولات گرفته شده از *Aronia* مانند عصاره ها ، آب میوه ها ، مکمل ها و غیره از تأثیرات مفیدی بر سلامت انسان برخوردارند (Boncheva et al., 2013; Yamane et al., 2017). مصرف این محصولات به عنوان داروی پیشگیری کننده برای بیماری های مختلف از جمله بیماری های غیرواگیر مانند دیابت ، چاقی ، اختلالات سیستم گوارشی ، اختلالات سیستم قلبی عروقی و سرطان توصیه می شود (Boncheva et al., 2013; Jurikova et al., 2017; Yamane et al., 2017). مطالعه ای که توسط Boncheva و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام شد نشان داده است که مصرف آب حاصل از *chokeberries* (۲۰۰ میلی لیتر روزانه به مدت ۶۰ روز) باعث بهبود عملکرد کبد (بر اساس فعالیت سرمی آنزیم های نشانگر کبد) ، متابولیسم کربوهیدرات و پارامترهای چربی در سرم افراد مبتلا به NAFLD می شود (Boncheva et al., 2013). علاوه بر این ، تحقیقات تجربی (Borowska & Brzóska, 2016; Kowalczyk et al., 2003) ، نشان می دهد که محصولات *Aronia* ممکن است در برابر اثرات نامطلوب قرار گرفتن در معرض کادمیوم محافظت کند ؛ مانند تجمع آن در بدن و ایجاد استرس اکسیداتیو ، همچنین آسیب به اسکلت و کبد ، و اختلالات در متابولیسم روی و مس.

۲.۱.۳ – *Blueberry*

بلوبری (*Vaccinium corymbosum L.*) یک گیاه محبوب و غنی از مواد مغذی ارزشمند مانند پلی فنول‌ها، ویتامین‌ها، عناصر زیستی ضروری و اسیدفولیک است (Gong et al., 2014; Routray & Orsat, 2011). داده های موجود در منابع مختلف نشان می دهد که به دلیل خواص آنتی اکسیدانی قوی ، بلوبری از بیماری های مرتبط با

www.SID.ir

Arch

استرس اکسیداتیو (سرطان ، دیابت و بیماری های قلبی) و التهاب و همچنین بهبود وضعیت چشم محافظت می کند (Routray & Orsat, 2011) نشان داده شده است که عصاره بلوبری باعث بهبود تخمدان در موش هایی می شود که به طور مزمن در معرض کادمیوم قرار گرفته بودند (Izaguirry et al., 2017). همچنین شواهدی وجود دارد که تأثیر محافظت بلوبری بر روی کبد را در برابر مسمومیت با کادمیوم نشان می دهد (Gong et al., 2014).

تحقیق انجام شده توسط گونگ و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که تجویز آنتوسیانین‌های موجود در بلوبری در غلظت‌های مختلف (۰/۳ ، ۳ و ۳۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) در برابر مواجهه با کادمیوم (به‌عنوان $CdCl_2$، ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن، IP) به مدت ۱۴ روز، افزایش در فعالیت‌های AST و ALT در پلاسما و غلظت GSH در کبد را بهبود می‌بخشد (Gong et al., 2014). عصاره بلوبری به شکل وابسته به دوز باعث کاهش فعالیت CAT و SOD و افزایش غلظت نیتریک اکسید و MDA تولید شده توسط کادمیوم در کبد می شود (Gong et al., 2014). آنتوسیانین های بلوبری همچنین از اختلالات در متابولیسم مواد مغذی ضروری بدن ناشی از این فلز محافظت می کنند (Gong et al., 2014). توانایی آنتی اکسیدانی عصاره ی بلوبری می تواند DNA را از تکه تکه شدن محافظت کند (Gong et al., 2014). این مطالعه نشان داده است که آنتوسیانینهای بلوبری ممکن است از اثرات مخرب این فلز سنگین در کبد محافظت کامل کنند. با این حال ، این اثر در سطوح بالاتر مصرف بلوبری وابسته به دوز است و بارزتر است.

۳.۱.۳- *چای سیاه و سبز*

Camellia sinensis L. گیاهی است که به‌خاطر خاصیت تقویت کنندگی سلامتی از معروفیت زیادی برخوردار است که معمولاً به‌صورت چای سبز یا سیاه مصرف می‌شود. بسیاری از منابع نشان می‌دهند که عصاره‌های چای سبز و سیاه ضدالتهاب، ضد باکتری، ضدویروس، آنتی‌اکسیدان، ضد چاقی، ضد دیابت و ضد سرطان هستند (Al-Gnami, 2014; Chacko et al., 2010; Hamden et al., 2008; Winiarska-Mieczan, 2015). در مطالعات اپیدمیولوژیک گزارش شده است که مصرف چای سبز ممکن است در پیشگیری از عوارض جانبی مرتبط با کبد (بر اساس فعالیت های سرمی مارکرهای آسیب کبدی) و سرطان کبد موثر باشد (Ni et al., 2017). علاوه بر این ، مشخص شده است که مصرف عصاره چای سبز (۵۰۰ میلی گرم در روز) به مدت ۹۰ روز باعث کاهش فعالیت سرمی ALT و AST در بیماران مبتلا به NAFLD می شود (Pezeshki et al., 2016). فواید مصرف چای سبز برای سلامتی عمدتا به ترکیبات پلی فنولیک آن ، به ویژه فلاوانول ها که به عنوان کاتچین نیز شناخته می شوند ، مربوط می شود. پلی فنول های چای سبز می توانند رادیکال های آزاد را از بین ببرند و سلول ها را از آسیب اکسیداتیو محافظت کنند (Al-Gnami, 2014; Chacko et al., 2010; Hamden et al., 2008). در میان بسیاری از اثرات مطلوب مصرف عصاره چای سبز و سیاه میتوان به اثر محافظتی آن ها در برابر تأثیرات مضر کادمیوم بر روی کبد ، سرم و بیضه ها اشاره کرد (Winiarska-Mieczan, 2015). نشان داده شده است که تزریق عصاره چای سبز به صورت محلول آبی ۵٪ به

www.SID.ir

Arch

موشهای صحرایی ویستاری که در معرض ۲/۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن کادمیوم قرار گرفته اند ، به مدت ۶ ماه فعالیت LDH، GGT ، اسید فسفاتاز و ALP و غلظت بیلی روبین را در سرم کاهش میدهد و همچنین میتواند در کاهش غلظت TBARS در کبد نیز نوثر باشد و باعث افزایش فعالیت های CAT، SOD و GPx در این اندام در مقایسه با حیواناتی که فقط کادمیوم را دریافت کرده اند شود (Hamden et al., 2008). مطالعه انجام شده توسط Al-Gnami در سال ۲۰۱۴ نشان داد که تجویز پلی فنول های چای (۴۰۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۳۰ روز در موش های مسموم شده با سولفات کادمیوم ($CdSO_4$) در آب آشامیدنی ($CdSO_4$) ۵۰ میلی گرم در لیتر) منجر به کاهش شدید فعالیت های سرمی ALT و AST شد. چای سبز همچنین با مقابله با تغییرات شدید ناشی از کادمیوم مانند نکروز سلولهای کبدی ، معماری کبدی معمولی را حفظ میکند (Al-Gnami, 2014).

۴.۱.۳- *Hibiscus*

Hibiscus sabdariffa L. درختچه‌ای است که در مناطق گرمسیری جهان رشد می‌کند. این گیاه معمولاً به شکل نوشیدنی‌های سرد یا گرم، شربت و آب‌میوه مصرف می‌شود. از خواص دارویی *Hibiscus* به طور گسترده در طب عامیانه استفاده می‌شود (Da-Costa-Rocha et al., 2014). برگهای این گیاه منبع بسیاری از ترکیبات مفید مانند پلی فنول ها ، β - کاروتن ، ریبوفلاوین ، نیاسین ، پکتین ، ویتامین C و عناصر زیستی ضروری مانند کلسیم ، آهن ، منیزیم ، پتاسیم و فسفر است.کاسبرگ های این گیاه نیز از آنتوسیانین ها مانند دلفینیدین ۳ - سامبوبیوزید ، سیانیدین ۳ - سامبوبیوزید ، دلفینیدین ۳ - گلوکوزید و سیانیدین ۳- گلوکوزید غنی است (Da-Costa-Rocha et al., 2014). ثابت شده است که گیاه *Hibiscus* دارای خواص آنتی اکسیدانی ، ضد سرطانی ، محافظت در برابر فشار خون بالا و محافظت از کبد است (Al-kubaisy et al., 2016; Da-Costa-Rocha et al., 2014). چانگ و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که مصرف عصاره *Hibiscus* به مدت ۱۲ هفته باعث کاهش چاقی ، چربی شکم و غلظت سرمی اسیدهای چرب آزاد و همچنین بهبود استئاتوز کبدی در انسان با شاخص توده بدنی ≤۲۷ می شود (Chang et al.). تحقیقات تجربی همچنین نشان داده که این گیاه ممکن است از کبد ، بیضه و پروستات در برابر قرار گرفتن در معرض کادمیوم محافظت کند (Al-kubaisy et al., 2016; Asagba et al., 2007; Muhammad & Charles, 2008).

مطالعه‌ای که توسط Al-kubaisy و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام شد نشان داده است که مصرف عصاره آبی گل‌های *H. sabdariffa* در دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱ هفته قبل از تزریق منفرد $CdCl_2$ (با ۴ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) سبب پراکسیداسیون لیپید نرمال که بر اساس غلظت MDA ارزیابی شد و به طور قابل‌توجهی

www.SID.ir

Arch

افزایش غلظت GSH در کبد در مقایسه با موش‌هایی که فقط $CdCl_2$ را دریافت کرده بودند (Al-kubaisy et al., 2016).

۵.۱.۳- میوه‌های خانواده مرکبات

مرکبات (خانواده *Rutaceae*) در سال‌های اخیر توجه زیادی را به دلیل پتانسیل بالا در جلوگیری از مشکلات سلامتی در انسان به خود جلب کرده‌اند. خواص دارویی مرکبات عمدتاً به دلیل محتوای بالای آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین C ، کاروتنوئیدها و پلی فنول‌ها؛ به‌ویژه فلاونوئیدها می‌باشد (Khan & Dangles, 2014). منابع بسیاری نشان می دهند که اجزای فعال این میوه ها می توانند خطر ابتلا به سرطان و بیماری های قلبی عروقی را کاهش دهند و دارای فعالیت ضد چربی خونی هستند (Khan & Dangles, 2014; Lakshmi et al., 2014). بررسی های کنترل شده با دارونما در مورد انسانهای دارای اضافه وزن نشان داده است که مصرف گلوکوزید های موجود در لیمو (۲۵۰ میلی گرم در هر نوشیدنی ، ۲ نوشیدنی در روز) غلظت سرمی آنزیم های نشانگر کبد (ALT، ALP و GGT) را کاهش می دهد ، بنابراین این فرضیه مطرح شده است که این ترکیب ممکن است در پیشگیری و درمان NAFLD ، سرطان کبد و همچنین دیابت و سندرم متابولیک موثر باشد (Kelley et al., 2015). تحقیقات در مورد مدل های حیوانی نشان داده است که عصاره مرکبات آسیب های ناشی از زنوبیوتیک ها به مغز ، استخوان ها و خون را کاهش می دهد (de Moura et al., 2014; El-Tarras et al., 2016; Ruiz et al., 2018) و نشان داد که از پتانسیل آنتی اکسیدانی مرکبات می توان در محافظت از کبد در برابر عملکرد سمی کادمیوم استفاده کرد (de Moura et al., 2014; Lakshmi et al., 2014).

در تحقیق انجام شده توسط Lakshmi و همکارانش در سال ۲۰۱۴ مصرف عصاره انگور سیاه (۴۰۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) در طی ۴ هفته قرارگرفتن در معرض کادمیوم ($CdCl_2$ ۵ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) میزان آسیب کبدی سلول‌های موش را به میزان قابل‌توجهی بهبود بخشید. عصاره سبب نرمال شدن فعالیت‌های ALT ، AST و ALP در سرم شد که به سبب مواجهه با کادمیوم افزایش‌یافته بودند و سطح پراکسیداسیون لیپید (برآورد شده بر اساس غلظت MDA در کبد) را حتی در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. بعلاوه، عصاره انگور باعث افزایش فعالیت‌های SOD و CAT و غلظت GSH در کبد به مقادیر تقریباً طبیعی می‌شود (Lakshmi et al., 2014). نشان داده شده است که استفاده از کنسانتره آب انگور (پلی فنول های ۱/۱۸ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۱۵ روز و فقط ۱۵ روز پس

www.SID.ir

Arch

از تزریق تک دوز $CdCl_2$ (۱.۲ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) به موش ، از آسیب DNA کبدی جلوگیری میکند (de Moura et al., 2014).

۶.۱.۳- روغن زیتون

روغن زیتون یک محصول استخراج از میوه *Olea europeae L.* است (Şahin & Bilgin, 2018). روغن زیتون تصفیه نشده حاوی درصد بالاتری از ترکیبات پلی فنلی و همچنین اسیدهای چرب مونو و پلی می باشد (Amamou et al., 2015; Bubonja-Sonje et al., 2011; Şahin & Bilgin, 2018) . مطالعات متعدد نشان داده است که مصرف روغن زیتون اثرات مفید بسیاری دارد که ناشی از خاصیت آنتی اکسیدانی ، ضد التهابی و ضد ویروسی آن است (Abdallah et al., 2018; Amamou et al., 2015; Şahin & Bilgin, 2018). بررسی های اپیدمیولوژیک نشان می دهد که روغن زیتون ممکن است عملکرد کبد را در بیماران مبتلا به NAFLD بهبود بخشد (Assy et al., 2009). مطالعات روی حیوانات نشان داده است که مصرف روغن زیتون باعث کاهش سمیت کادمیوم در اندامهای حیاتی مانند کبد و کلیه می شود (Amamou et al., 2015; Wani et al., 2018).

مطالعه توسط Amamou و همکارانش در سال ۲۰۱۵ شواهدی ارائه داده است که نشان می‌دهد مصرف روغن زیتون می‌تواند یک راه طبیعی امیدوارکننده برای محافظت از کبد در برابر کادمیوم باشد. تجویز روغن زیتون (۴٪) به‌صورت خوراکی طی ۸ هفته مواجهه با $CdCl_2$ ۵۰ میلی‌گرم در لیتر در آب آشامیدنی، به طور کامل افزایش در فعالیت‌های ALT و AST و کاهش ویتامین‌های A و E را جبران می‌کند. روغن زیتون تا حدی باعث کاهش افزایش فعالیت ناشی از کادمیوم در CAT و SOD در کبد و پلاسما می‌شود و به طور کامل از کاهش غلظت GSH در کبد جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، روغن زیتون پراکسیداسیون لیپید را نرمال می‌کند (بر اساس غلظت MDA ارزیابی شد) (Amamou et al., 2015).

۷.۱.۳- رزماری

رزماری (*Rosmarinus officinalis L.*) گیاهی است که عمدتاً به شکل برگ‌های خشک یا تازه مصرف می‌شود. *رزماری* در سراسر جهان محبوب است، اما بیشتر در غذاهای مدیترانه‌ای استفاده می‌شود (Albasha & Azab, 2014; Bubonja-Sonje et al., 2011). مشخص شده است که عصاره *رزماری* دارای خواص ضد اکسیداتیو ، ضد باکتری و ضد سرطان است و دارای پتانسیل درمانی در درمان بیماری های متعددی مانند تصلب شرایین ، بیماری های قلبی یا آب مروارید است (Bubonja-Sonje et al., 2011; Sakr et al., 2015) . خواص آنتی اکسیدانی *رزماری* عمدتاً به دلیل محتوای بالای پلی فنول به ویژه کارنوزول و اسید کارنوزیک حاصل می شود (Albasha & Azab, 2014; Bubonja-Sonje et al., 2011; Sakr et al., 2015). مطالعات تجربی نشان داده است که *رزماری* ممکن است

www.SID.ir

Arch

مسمومیت کبدی ناشی از کادمیوم را بهبود بخشد ، بنابراین مصرف آن برای افرادی که در معرض خطر مسمومیت با این فلز سنگین هستند توصیه می شود (Albasha & Azab, 2014; Sakr et al., 2015; Virk et al., 2013).

تحقیقی که توسط Sakr و همکارانش در سال ۲۰۱۵ انجام شد نشان داد که تجویز عصاره *رزماری* (۲۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن، ۵ روز متوالی در هفته) به موش‌هایی در معرض کادمیوم (به‌عنوان $CdCl_2$ ۳۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن، ۵ روز در هفته) به مدت ۴ و ۸ هفته باعث افزایش غلظت GSH و فعالیت‌های CAT و SOD و کاهش غلظت MDA در کبد در مقایسه با موش‌هایی که عصاره را دریافت نکردند. علاوه بر این، *رزماری* از تغییرات ناشی از مواجهه با زنوبیوتیک‌ها در ظاهر طبیعی مورفولوژیکی بافت کبدی جلوگیری می‌کند (Sakr et al., 2015).

۸.۱.۳- *سیر و پیاز*

سیر (*Allium sativum L.*) و *پیاز* (*Allium cepa L.*) برای قرن‌ها نه‌تنها برای اهداف آشپزی، بلکه همچنین به‌عنوان یک داروی مهم در طب عامیانه استفاده می‌شد (Gorinstein et al., 2008; Obioha et al., 2009). اولین گزارش ها در مورد استفاده های پزشکی از سیر مربوط به ۲۶۰۰-۲۱۰۰ سال قبل از میلاد است. *پیاز و سیر* منابع مهمی از ترکیبات پلی فنلیک و گوگرد آلی هستند (Gorinstein et al., 2008). این عوامل برای کاهش میزان آسیب کلیوی ، کبدی و بیضه ناشی از استرس اکسیداتیو مستند هستند که توسط عوامل مختلف ایجاد می شود (Gorinstein et al., 2008; Mohamed & Mohamed, 2009; Obioha et al., 2009). سلیمانی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که مصرف دو قرص سیر در روز (حاوی ۴۰۰ میلی گرم پودر سیر) به مدت ۱۵ هفته می تواند با کاهش توده چربی بدن و کاهش میزان چربی در کبد می تواند از بیماری NAFLD جلوگیری کند یا آن را به تأخیر بیندازد. همچنین با توجه به خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی *سیر و پیاز* می تواند در برابر سمیت کبدی ناشی از کادمیوم محافظت کند (Mohamed & Mohamed, 2009; Obioha et al., 2009). علاوه بر این ، گزارش شده است که سیر از استخوان ها و کلیه ها در برابر آسیب ناشی از کادمیوم محافظت می کند (Ayakeme et al., 2012).

مطالعه انجام شده توسط Obioha و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان داد که ۱ هفته مواجهه با عصاره سیر (۰.۵ و ۱ میلی‌لیتر در ۱۰۰ گرم وزن بدن) و عصاره *پیاز* (۰.۵ و ۱.۰ میلی‌لیتر در ۱۰۰ گرم وزن بدن) یا هر دو ترکیب (۰.۵ میلی‌لیتر / ۱۰۰ گرم وزن سیر و ۵ میلی‌لیتر / ۱۰۰ گرم وزن پیاز) و به دنبال آن ۳ هفته مصرف هم‌زمان با کادمیوم (۱.۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم

www.SID.ir

Arch

وزن بدن) تأثیر این فلز سنگین را در فعالیت‌های سرمی و کبدی ALT و فعالیت‌های ALP و GST را در کبد کاهش داد (Obioha et al., 2009).

۹.۱.۳- هویج

گونه‌های مختلف هویج (*Daucus carota L.*) از نظر رنگ ریشه و طعم آن و همچنین از نظر ترکیب مواد مغذی با یکدیگر متفاوت هستند. محبوب‌ترین آن ها هویج نارنجی بوده که با محتوای زیادی از α- و β - کاروتن مشخص می‌شود، درحالی‌که هویج بنفش بالاترین فراوانی ترکیبات پلی فنولیک، به‌ویژه آنتوسیانین‌ها را دارد (Aviani et al., 2009; Claudio et al., 2016; El-Demerdash et al., 2004; Embugushiki et al., 2013). گزارش شده است که عصاره هویج از انحرافات کروموزومی ناشی از کادمیوم و آسیب به کلیه محافظت می کند (Devi et al., 2016; Embugushiki et al., 2013).

Claudio و همکارانش در سال ۲۰۱۶ نشان داده‌اند که تجویز عصاره هویج بنفش (۴۰۰ یا ۸۰۰ میلی‌گرم در لیتر در آب آشامیدنی) به مدت ۱۵ روز پس از یک‌بار تزریق $CdCl_2$ (۱.۲ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن)، آسیب ناشی از کادمیوم به DNA سلول‌های کبدی را کاهش می‌دهد. عصاره هویج همچنین در کاهش تغییرات پاتولوژیک مورفولوژی کبد مانند واکوولاسیون، استئاتوز و نکروز سلول‌های کبدی مؤثر بود (Claudio et al., 2016). مصرف آب هویج تازه قبل از تجویز یک دوز منفرد $CdCl_2$ (۳ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) محافظت قابل توجهی در برابر تجمع کادمیوم در کبد ایجاد می کند. علاوه بر این ، تا حدی از افزایش غلظت MDA و کاهش سطح GSH جلوگیری میکند و محافظت کامل در برابر کاهش غلظت اسید اسکوربیک در این اندام را نشان میدهد .

۱۰.۱.۳- عسل

عسل طبیعی منبع قابل‌توجهی از ترکیبات پلی فنولیک در رژیم غذایی انسان است. از دوران باستان از عسل به‌عنوان یک عامل درمانی باارزش استفاده می‌شده است (Ajibola et al., 2012; Pyrzynska & Biesaga, 2009). فراوانترین کلاسهای پلی فنول موجود در عسل عبارتند از فلاونوئیدهایی مانند روتین و هسپرتین و اسیدهای فنلی اما مشخصات پلی فنولی عسل به عوامل زیادی از جمله شرایط آب و هوایی ، منبع گیاه یا منشا جغرافیایی بستگی دارد (Ajibola et al., 2012; Cheng et al., 2015; Pyrzynska & Biesaga, 2009). محتوای آنتی اکسیدانی در عسل رنگ آن را تعیین می کند ؛ هرچه عسل تیره تر باشد مقدار بیشتری پلی فنول دارد (Pyrzynska & Biesaga, 2009). عسل بخاطر خاصیت ضد عفونی کننده ، ضد باکتری و ضد التهاب مشهور است (Ajibola et al., 2012). علاوه بر این ، مصرف آن برای افراد مبتلا به بیماری های چشمی ، بیماری های قلبی عروقی و اختلالات دستگاه گوارش توصیه می شود

www.SID.ir

Arch

(Ajibola et al., 2012). مطالعات تجربی توانایی عسل در از بین بردن رادیکال های آزاد و محافظت از پراکسیداسیون لیپید در کبد را تأیید می کند (Cheng et al., 2015).

اولین شواهد تجربی در مورد اثر محافظت کبدی عسل در برابر کادمیوم از تحقیقات عبد المنعیم و غفیر در سال ۲۰۰۷ به دست می‌آید. در این مطالعه، حیوانات ۰.۰۵ میلی‌لیتر عسل طبیعی محلول در آب و $CdCl_2$ ۰.۵ میلی‌گرم / کیلوگرم به مدت ۴ هفته دریافت کردند، درمان هم‌زمان عسل و کادمیوم در مقایسه با موش‌هایی که فقط کادمیوم دریافت کرده بودند، فعالیت‌های ALP، ALT و AST را در کبد و پلاسما به میزان قابل‌توجهی کاهش داد. علاوه بر این، عسل فعالیت GPx و غلظت GSH را در کبد موش‌ها افزایش داد. مصرف عسل همچنین باعث کاهش شدت پراکسیداسیون لیپید در پلاسما و کبد تا مقادیر کنترل شد. بعلاوه، تغییرات ساختاری سلول‌های کبدی ناشی از قرارگرفتن در معرض این فلز در نتیجه تأثیر عسل تقریباً به حالت نرمال برگردانده شد (Abdel-Moneim & Ghafeer, 2007).

۱۱.۱.۳- *کورکومین*

کورکومین یک آنتی‌اکسیدان فنلی است که با استخراج ریزوم‌های زردچوبه (*Curcuma longa L.*) به دست می‌آید. شواهد حاصل از مطالعات روی مدل‌های حیوانی اثر محافظتی این پاک‌کننده قدرتمند رادیکال‌های آزاد را بر ارگانیسم‌های تحت شرایط استرس اکسیداتیو تأیید می‌کند (Eybl et al., 2004; Tarasub et al., 2012). علاوه بر این ، برخی از داده های اپیدمیولوژیک نشان می دهد که مصرف *کورکومین* ممکن است تأثیر مفیدی بر کبد در انسان داشته باشد (DiSilvestro et al., 2012). تحقیقی در میان افراد میانسال سالم نشان داده است که مصرف مکمل کورکومین لیپیده شده (۸۰ میلی گرم در روز) به مدت ۴ هفته فعالیت پلاسمایی ALT را کاهش می دهد. علاوه بر این ، کورکومین غلظت های تری گلیسرید و بتا آمیلوئید پلاسما را کاهش می دهد ، فعالیت CAT را افزایش داده و ظرفیت مهار رادیکال های آزاد را افزایش میدهد (DiSilvestro et al., 2012). تحقیقات تجربی نشان داده است که *کورکومین* در مبارزه با سمیت کادمیوم در کلیه ها و سیستم تولید مثل مردان موثر است (Kim et al., 2018; Oguzturk et al., 2012). اخیراً ، علاقه به استفاده از پتانسیل آنتی اکسیدانی *کورکومین* برای محافظت از کبد در برابر آسیب های ناشی از کادمیوم افزایش یافته است (Eybl et al., 2004; Tarasub et al., 2012).

Eybl و همکارانش در سال ۲۰۰۴ گزارش داده‌اند که ۳ روز تجویز *کورکومین* (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) و به دنبال آن یک واحد تزریق کادمیوم در موش صحرایی ($CdCl_2$ ۴.۵۸ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) تا حدی از افزایش

www.SID.ir

Arch

غلظت MDA ناشی از کادمیوم جلوگیری کرد اما هیچ تأثیری بر غلظت GSH در کبد نداشت، همچنین در غلظت ۵.۴۹ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن $CdCl_2$ به طور کامل از پراکسیداسیون لیپید جلوگیری می‌شود (Eybl et al., 2004).

۱۲.۱.۳- *زنجبیل*

زنجبیل (*Zingiber officinale L.*) یکی از شناخته‌شده‌ترین ادویه‌ها و عامل مهمی است که در درمان‌های پزشکی مورداستفاده قرار می‌گیرد (Srinivasan, 2017). این ماده غنی از ترکیبات فعال زیستی ارزشمند مانند پلی فنول ها (به ویژه جینجرول و کوئرستین) ، ویتامین ها و مواد معدنی است (Ghasemzadeh et al., 2010; Srinivasan, 2017). رایحه مشخص زنجبیل به دلیل فراوانی روغن های فراری چون بیزابولین ، زینگبرن و زینگیبرول است. مطالعات متعدد نشان داده است که به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی ، ضد التهابی و ضد سرطانی ، زنجبیل ممکن است در درمان و پیشگیری از بیماری های متعدد استفاده شود و سم زدایی مواد شیمیایی مختلف از جمله فلزات سنگین مانند کادمیوم را بهبود بخشد (Al-Ameer, 2012; Baiomy & Mansour, 2016; Egwurugwu et al., 2007). علاوه بر این ، داده های موجود نشان می دهد که زنجبیل از اثرات سوء کادمیوم در کبد ، کلیه و خون محافظت می کند (Baiomy & Mansour, 2016; Egwurugwu et al., 2007) . نتیجه گرفته شده است که مصرف زنجبیل در غذا (۴۰۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) توسط موش های در معرض $CdCl_2$ (۲۰۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) در آب آشامیدنی به مدت ۱۲ هفته منجر به تنظیم در عملکرد کبد در بیان کاسپاز - ۳ شد ، پروتئین نشانگر تکثیر Ki - 67 (MKI67)، GST و پروتئینو آنژوژن c - fos و تنظیم بالاتر در بیان ژن ضد پاپتوتیک Bcl - 2 نسبت به گروهی که فقط تحت درمان با کادمیوم بودند (Baiomy & Mansour, 2016). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۳ توسط محمد و همکارانش تهیه شده است نشان داده شد که تجویز عصاره آبی زنجبیل (۲ گرم در لیتر) به موشهای ماده ای که تحت مسمومیت با برمید کادمیوم (۱۰۰ میلی گرم در لیتر) در آب آشامیدنی به مدت ۴۰ روز قرار داشتند ؛ تأثیر این فلز سمی بر کبد را بهبود می بخشد. این عصاره به طور قابل توجهی از تخریب سلولهای کبدی ، نفوذ سلولهای التهابی و گشاد شدن لومن سینوسی جلوگیری کرده و همچنین ظاهر طبیعی ساختار کبد را حفظ می کند (Mohammad et al., 2013). درمان با زنجبیل (۲۵۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) در خرگوش هایی که به مدت ۱۲ هفته در معرض محلول ۲٪ $CdCl_2$ بودند ، به طور کامل سلولهای کبدی را از نکروز ناشی از کادمیوم محافظت کرد (Al-Ameer, 2012).

۱۳.۱.۳- *Spirulina*

اسپیرولینا (*Spirulina platensis L.*، *Spirulina maxima L.*، *Spirulina fusiformis L.*) یک جلبک سبز آبی است که معمولاً به‌عنوان یکی از سالم‌ترین غذاهای جهان خوانده می‌شود. از زمان‌های بسیار قدیم، *اسپیرولینا* به‌عنوان یک عامل پزشکی و مکمل غذایی استفاده می‌شود (Finamore et al., 2017). جلبک ها منبع غنی بسیاری از مواد

www.SID.ir

Arch

مغذی گرانبها هستند ، از جمله ترکیبات پلی فنولیک ، کاروتنوئیدها ، ویتامین ها ، پروتئین ها و عناصر کمیاب مانند روی و سلنیم. *اسپیرولینا* طیف گسترده ای از توانایی های آنتی اکسیدانی ، ضدسرطانی ، ضد التهابی ، ضد باکتریایی و ضد ویروسی را نشان می دهد (Amin et al., 2006; Deepti et al., 2010; Finamore et al., 2017). بر اساس مطالعات تجربی فرض بر این است که *اسپیرولینا* با فعالیت به عنوان یک ماده پاک کننده رادیکال های آزاد ، کبد را از خطرات مختلف از جمله خطرات ناشی از کادمیوم محافظت می کند (Amin et al., 2006; Deepti et al., 2010). علاوه بر این ، گزارش شده است که این جلبک ها در محافظت در برابر عملکرد ژنوتوکسیک و اسپرماتوتوکسیک این فلز سنگین موثر هستند (Aly et al., 2018; Farag et al., 2016).

نشان‌داده‌شده است که ۷ روز پیش درمانی با عصاره آبی *اسپیرولینا* (۱ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) باعث بهبود اثرات مضر مسمومیت حاد ناشی از کادمیوم (۳.۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) در کبد موش می‌شود. پیش مصرف *اسپیرولینا* باعث کاهش فعالیت ALT و تا حدی فعالیت AST در سرم می‌شود که به سبب مواجهه با زنوبیوتیک‌ها افزایش‌یافته بود. جلبک‌ها به طور کامل از افزایش غلظت کبدی MDA و کاهش سطح GSH و همچنین رشد فعالیت CAT و کاهش فعالیت SOD در کبد جلوگیری کردند. بررسی‌های هیستوپاتولوژیک نشان داد که *اسپیرولینا* از شکل ظاهری کبد در برابر ضایعات ناشی از این فلز سنگین محافظت می‌کند (Amin et al., 2006).

٤- نتیجه‌گیری

مطالعات تجربی نشان می‌دهد که محصولات غذایی غنی از پلی فنول‌ها ممکن است از عوامل مؤثر در محافظت از آسیب کبدی ناشی از کادمیوم باشد. به دلیل فقدان درمان خاص برای مسمومیت‌های ناشی از کادمیوم، ترکیبات پلی فنولی عامل امیدوارکننده‌ای هستند که ممکن است نه‌تنها در پیشگیری بلکه در درمان این مسمومیت فلزی در انسان نیز استفاده شوند؛ بنابراین، لازم است رابطه بین وضعیت کبد و مصرف پلی فنول‌ها ارزیابی شود و مؤثرترین و ایمن‌ترین روش برای خنثی‌کردن اثرات منفی قرارگرفتن در معرض این عنصر سمی پیدا شود. اگرچه مطالعات بیشتری باید در این زمینه انجام شود، اما بر اساس نتایج تحقیقات تجربی که در بررسی حاضر بحث شد، می‌توان نتیجه گرفت که محصولات غنی از پلی فنولیک استراتژی خوب در حفاظت و درمان آسیب کبدی ناشی از کادمیوم باشد.

www.SID.ir

Arch

۵- منابع

Abdallah, M., Marzocco, S., Adesso, S., Zarrouk, M., & Guerfel, M. (2018). Olive oil polyphenols extracts inhibit inflammatory markers in J774A. 1 murine macrophages and scavenge free radicals. *Acta histochemica*, *120*(1), 1-10 .

Abdel-Moneim, W. M., & Ghafeer, H. H. (2007). The potential protective effect of natural honey against cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, *15*(2), 75-98 .

Ajibola, A., Chamunorwa, J. P., & Erlwanger, K. H .(۲۰۱۲) .Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutrition & metabolism*, *9*(1), 1-12 .

Al-Ameer, H. (2012). Study the adverse role of histological and oxidative effects of ginger (Zingiberaceae) and cadmium chloride in liver tissue of rabbits. *Kufa Journal for Veterinary Medical Sciences*, *3*, 27-35 .

Al-Gnami, S. (2014). Effect of polyphenols which extracted from green tea in reduce toxic effects of cadmium sulfate in rat's livers. *Pharm. Biol. Sci*, *9*, 53-58 .

Al-kubaisy, K. N., Al-Groom, R. M., & Al-Amoush, A. (2016). Changes in the Oxidative Stress Biomarkers in Rat Liver Tissue Exposed to Cadmium and Protect with Hibiscus sabdariffa L.(Rossle) Flower Extract. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, *5*, 818-824 .

Albasha, M. O., & Azab, S. (2014). Effect of cadmium on the liver and amelioration by aqueous extracts of fenugreek seeds, rosemary, and cinnamon in Guinea pigs: histological and biochemical study. *Cell Biol*, *2*(2), 7-17 .

Aly, F. M., Kotb, A. M., & Hammad, S. (2018). Effects of Spirulina platensis on DNA damage and chromosomal aberration against cadmium chloride-induced genotoxicity in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(11), 10829-10836 .

Amamou, F., Nemmiche, S., kaouthar Meziane, R., Didi, A., Yazit, S. M., & Chabane-Sari, D. (2015). Protective effect of olive oil and colocynth oil against cadmium-induced oxidative stress in the liver of Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, *78*, 177-184 .

Amin, A ,.Hamza, A. A., Daoud, S., & Hamza, W. (2006). Spirulina protects against cadmium-induced hepatotoxicity in rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, *1*(2), 21-25 .

Asagba, S., Adaikpoh, M., Kadiri, H., & Obi, F. (2007). Influence of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa L. petal on cadmium toxicity in rats. *Biological trace element research*, *115*(1), 47-57 .

Assy, N., Nassar, F., Nasser, G., & Grosovski, M. (2009). Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, *15*(15), 1809 .

Authority, E. F. S. (2009). Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain on a request from the European Commission on cadmium in food. *EFSA Journal*, *980*, 1-139 .

Authority, E. F. S. (2012). Cadmium dietary exposure in the European population. *EFSA Journal*, *10*(1), 2551 .

Aviani, I., Raviv, M., Hadar, Y., Saadi, I., & Laor, Y. (2009). Original and residual phytotoxicity of olive mill wastewater revealed by fractionations before and after incubation with Pleurotus ostreatus. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *57*(23), 11254-11260 .

Ayakeme, T., Ibeh, G., Nwinuka, M., & Nwachoko, N. (2012). Effects of garlic extract on cadmium-induced toxicity in Wistar Albino rat. *Indian J Drugs Dis*, *1*(3), 68 .۷۳-

Baba, H., Tsuneyama, K., Yazaki, M., Nagata, K., Minamisaka, T., Tsuda, T., Nomoto, K., Hayashi, S., Miwa, S., & Nakajima, T. (2013). The liver in itai-itai disease (chronic cadmium poisoning): pathological features and metallothionein expression. *Modern Pathology*, *26*(9), 1228-1234 .

www.SID.ir

Arch

Baiomy, A. A., & Mansour, A. A. (2016). Genetic and histopathological responses to cadmium toxicity in rabbit's kidney and liver: Protection by ginger (Zingiber officinale). *Biological trace element research*, *170*(2), 32 .۳۲۹-۰

Bingül, İ., Başaran-Küçükgergin, C., Tekkeşin, M. S., Olgaç, V., Doğru-Abbasoğlu, S., & Uysal, M. (2013). Effect of blueberry pretreatment on diethylnitrosamine-induced oxidative stress and liver injury in rats. *Environmental toxicology and pharmacology*, *36*(2), 529-538 .

Björnsson, E. S., & Hoofnagle, J. H. (2016). Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology*, *63*(2), 590-603 .

Boncheva, M., Georgiev, G., & Shishov, V .(۲۰۱۳) .Effects of Aronia melanocarpa fruit juice in improving medical test results and creating a feeling of health in patients with non-alcoholic fatty liver disease—NAFLD (steatosis). *J Gen Med Bulgaria*, *2*, 21-30 .

Borowska, S., & Brzóska, M. M .(۲۰۱٦) .Chokeberries (Aronia melanocarpa) and their products as a possible means for the prevention and treatment of noncommunicable diseases and unfavorable health effects due to exposure to xenobiotics. *Comprehensive Reviews in Food Science and food safety*, *15* .۱۰۱۷-۹۸۲ ,(٦)

Borowska, S., Brzóska, M. M., Gałażyn-Sidorczuk, M., & Rogalska, J. (2017). Effect of an extract from Aronia melanocarpa L. berries on the body status of zinc and copper under chronic exposure to cadmium: An in vivo experimental study. *Nutrients*, *9*(12), 1374 .

Borowska, S., Brzoska, M. M., & Tomczyk, M. (2018). Complexation of bioelements and toxic metals by polyphenolic compounds–implications for health. *Current drug targets*, *19*(14), 1612-1638 .

Bozzetto, L., Annuzzi, G., Pacini, G., Costabile, G., Vetrani, C., Vitale, M., Griffo, E., Giacco, A., De Natale, C., & Cocozza, S. (2015). Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial. *Diabetologia*, *58*(7), 1551 .۱٥٦۰-

Brzóska, M. M., Rogalska, J., Galazyn-Sidorczuk, M., Jurczuk, M., Roszczenko, A., & Tomczyk, M. (2015). Protective effect of Aronia melanocarpa polyphenols against cadmium-induced disorders in bone metabolism: A study in a rat model of lifetime human exposure to this heavy metal. *Chemico-Biological Interactions*, *229*, 132-146 .

Brzóska, M. M., Rogalska, J., Roszczenko, A., Galazyn-Sidorczuk, M., & Tomczyk, M. (2016). The mechanism of the osteoprotective action of a polyphenol-rich Aronia melanocarpa extract during chronic exposure to cadmium is mediated by the oxidative defense system. *Planta medica*, *82*(07), 621-631 .

Bubonja-Sonje, M., Giacometti, J., & Abram, M. (2011). Antioxidant and antilisterial activity of olive oil, cocoa and rosemary extract polyphenols. *Food chemistry*, *127*(4), 1821-1827 .

Casalino, E., Calzaretti, G., Sblano, C., Landriscina, V., Tecce, M. F., & Landriscina, C. (2002). Antioxidant effect of hydroxytyrosol (DPE) and Mn2+ in liver of cadmium-intoxicated rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, *133*(4), 625-632 .

Chacko, S. M., Thambi, P. T., Kuttan, R., & Nishigaki, I. (2010). Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chinese medicine*, *5*(1), 1-9 .

Chang, H.-C., Peng, C.-H ,.Yeh, D.-M., Kao, E.-S., & Wang, C.-J. Food & Function .

Chang, Y.-f., Wen, J.-f., Cai, J.-f., Xiao-Ying, W., Yang, L., & Guo, Y.-d. (2012). An investigation and pathological analysis of two fatal cases of cadmium poisoning. *Forensic science international* , ,(۳-۱)۲۲۰e5-e8 .

Cheng, N., Wu, L., Zheng, J., & Cao, W. (2015). Buckwheat honey attenuates carbon tetrachloride-induced liver and DNA damage in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015* .

www.SID.ir

Choi, Y.-H., Hu, H., Mukherjee, B., Miller, J., & Park, S. K. (2012). Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Environmental health perspectives*, *120*(11), 1544-1550 .

Choudhury, S., Ghosh, S., Mukherjee, S., Gupta, P., Bhattacharya, S., Adhikary, A., & Chattopadhyay, S. (2016). Pomegranate protects against arsenic-induced p53-dependent ROS-mediated inflammation and apoptosis in liver cells. *The Journal of nutritional biochemistry*, *38*, 25-40 .

Claudio, S. R., Gollucke, A. P. B., Yamamura, H., Morais, D. R., Bataglion, G. A., Eberlin, M. N., Peres, R. C., Oshima, C. T. F., & Ribeiro, D. A. (2016). Purple carrot extract protects against cadmium intoxication in multiple organs of rats: genotoxicity ,oxidative stress and tissue morphology analyses. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *33*, 37-47 .

Da-Costa-Rocha, I., Bonnlaender, B., Sievers, H., Pischel, I., & Heinrich, M. (2014). Hibiscus sabdariffa L.–A phytochemical and pharmacological review. *Food chemistry*, *165*, 424-443 .

Dai, L.-P., Dong, X.-J., & Ma, H.-H. (2012). Antioxidative and chelating properties of anthocyanins in Azolla imbricata induced by cadmium. *Polish Journal of Environmental Studies*, *21* .(٤)

de Moura, C. F. G., Ribeiro, F. A. P., de Jesus, G. P. P., da Silva, V. H. P., Oshima, C. T. F., Gollücke, A. P. B., Aguiar, O., & Ribeiro, D. A. (2014). Antimutagenic and antigenotoxic potential of grape juice concentrate in blood and liver of rats exposed to cadmium. *Environmental Science and Pollution Research*, *21*(22), 13118-13126 .

Deepti, G., Shabad, P., & Dua, K. (2010). Antioxidative and antiperoxidative effects of Spirulina platensis against cadmium induced hepatotoxicity in rats. *Annals of Biological Research*, *1*(2), 121 .١٢٧-

Devi, K. R., Rajitha, A., & Reddy, D. K. (2016). Carrot juice reduces cadmium chloride induced chromosomal aberrations in somatic cells of mice. *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences (JCBPS)*, *7*(1), 22 .

DiSilvestro, R. A., Joseph, E ,.Zhao, S., & Bomser, J. (2012). Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutrition journal*, *11*(1), 1-8 .

Egwurugwu, J., Ufearo, C., Abanobi, O., Nwokocha, C., Duruibe, J., Adeleye, G., Ebunlomo, A., Odetola, A., & Onwufuji, O. (2007). Effects of ginger (Zingiber officinale) on cadmium toxicity. *African Journal of Biotechnology*, *6* .(١٨)

El-Demerdash, F. M., Yousef, M. I., Kedwany, F. S., & Baghdadi, H. H. (2004). Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and β-carotene. *Food and Chemical Toxicology*, *42*(10), 1563-1571 .

El-Tarras, A. E.-S., Attia, H. F., Soliman, M. M., El Awady, M. A., & Amin, A. A .(٢٠١٦) . Neuroprotective effect of grape seed extract against cadmium toxicity in male albino rats. *International journal of immunopathology and pharmacology*, *29*(3), 398-407 .

Embugushiki, R. E., Mafulul, S. G., & Okoye, Z. S. (2013). Protective effect of carrot juice pretreatment on cadmium-induced oxidative cytotoxic damage to some rat tissues .

Eybl, V., Kotyzová, D., & Bludovská, M. (2004). The effect of curcumin on cadmium-induced oxidative damage and trace elements level in the liver of rats and mice. *Toxicology Letters*, *151*(1), 79-85 .

Eybl, V., Kotyzova, D., & Koutensky, J. (2006). Comparative study of natural antioxidants–curcumin, resveratrol and melatonin–in cadmium-induced oxidative damage in mice. *Toxicology*, *225*(2-3), 150-156 .

Fagerberg, B ,.Barregard, L., Sallsten, G., Forsgard, N., Östling, G., Persson, M., Borné, Y., Engström, G., & Hedblad, B. (2015). Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques–Results from the Malmö diet and Cancer study. *Environmental research*, *136*, 67-74 .

www.SID.ir

Fang, Y., Sun, X., Yang, W., Ma, N., Xin, Z., Fu, J., Liu, X., Liu, M., Mariga, A. M., & Zhu, X. (2014). Concentrations and health risks of lead, cadmium, arsenic, and mercury in rice and edible mushrooms in China. *Food chemistry*, *147*, 147-151 .

Farag, M .R., Abd El-Aziz, R., Ali, H., & Ahmed, S. A. (2016). Evaluating the ameliorative efficacy of Spirulina platensis on spermatogenesis and steroidogenesis in cadmium-intoxicated rats. *Environmental Science and Pollution Research*, *23*(3), 2454-2466 .

Ferraro ,P. M., Costanzi, S., Naticchia, A., Sturniolo, A., & Gambaro, G. (2010). Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006. *BMC public health*, *10*(1), 1-8 .

Finamore, A., Palmery, M., Bensehaila ,S., & Peluso, I. (2017). Antioxidant, immunomodulating, and microbial-modulating activities of the sustainable and ecofriendly spirulina. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2017* .

Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z., & Rahmat, A. (2010). Identification and concentration of some flavonoid components in Malaysian young ginger (Zingiber officinale Roscoe) varieties by a high performance liquid chromatography method. *Molecules*, *15*(9), 6231-6243 .

Gong, P., Chen, F.-x., Wang, L., Wang, J., Jin, S., & Ma, Y-.m. (2014). Protective effects of blueberries (Vaccinium corymbosum L.) extract against cadmium-induced hepatotoxicity in mice. *Environmental toxicology and pharmacology*, *37*(3), 1015-1027 .

Gorinstein, S., Leontowicz, H., Leontowicz, M., Namiesnik, J., Najman, K., Drzewiecki, J., Cvikrová, M., Martincová, O., Katrich, E., & Trakhtenberg, S. (2008). Comparison of the main bioactive compounds and antioxidant activities in garlic and white and red onions after treatment protocols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *56*(12), 4418-4426 .

Guicciardi, M., Malhi, H., Mott, J., & Gores, G. (2013). Apoptosis and necrosis in the liver. Compr Physiol 3: 977–1010. In: John Wiley & Sons Inc.

Hamden, K., CARREA U, S., Ayadi Marki, F., Masmoudi, H., & El Feki, A .(٢٠٠٨) .Positive effects of green tea on hepatic dysfunction, lipid peroxidation and antioxidant defence depletion induced by cadmium. *Biological Research*, *41*(3), 331-339 .

Henning, S. M., Wang, P., Said, J. W., Huang, M., Grogan, T., Elashoff, D., Carpenter, C. L., Heber, D., & Aronson, W. J. (2015). Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy. *The Prostate*, *75*(5), 550-559 .

Hokayem, M., Blond, E., Vidal, H., Lambert, K., Meugnier, E., Feillet-Coudray, C., Coudray, C., Pesenti, S., Luyton, C., & Lambert-Porcheron, S. (2013). Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, *36*(6), 1454-1461 .

Horniblow, R. D., Henesy, D., Iqbal, T. H., & Tselepis, C. (2017). Modulation of iron transport, metabolism and reactive oxygen status by quercetin–iron complexes in vitro. *Molecular nutrition & food research*, *61*(3), 1600692 .

Hyder, O., Chung, M., Cosgrove, D., Herman, J. M., Li, Z., Firoozmand, A., Gurakar, A., Koteish, A., & Pawlik, T. M. (2013). Cadmium exposure and liver disease among US adults. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *17*(7), 1265-1273 .

Izaguirry, A. P., Soares, M. B., Vargas, L. M ,.Spiazzi, C. C., dos Santos Brum, D., Noremberg, S., Mendez, A. S. L., & Santos, F. W. (2017). Blueberry (Vaccinium ashei Reade) extract ameliorates ovarian damage induced by subchronic cadmium exposure in mice: potential δ-ALA-D involvement. *Environmental toxicology*, *32*(1), 188-196 .

Jayantakumar, M., & Shukla, V. (2014). Simultaneous UV-Visible Spectrophotometric Quantitative Determination of Heavy Metal Ions Using Calibration Method of Proposed Anti-

www.SID.ir

Arch

Hyperglycaemic Formulation Using Cyaniding as a Chromogenic Reagent. *International journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*, *3*, 329-336 .

Julin, B., Wolk, A., Johansson, J.-E., Andersson, S.-O., Andrén, O., & Åkesson, A. (2012). Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *British journal of cancer*, *107*(5), 895-900 .

Jurikova, T., Mlcek, J., Skrovankova, S., Sumczynski, D., Sochor, J., Hlavacova, I., Snopek, L., & Orsavova, J. (2017). Fruits of black chokeberry Aronia melanocarpa in the prevention of chronic diseases. *Molecules*, *22*(6), 944 .

Kang, M.-Y., Cho, S.-H., Lim, Y.-H., Seo, J.-C., & Hong, Y.-C. (2013). Effects of environmental cadmium exposure on liver function in adults. *Occupational and environmental medicine*, *70*(4), 268-273 .

Kelley ,D. S., Adkins, Y. C., Zunino, S. J., Woodhouse, L. R., Bonnel, E. L., Breksa III, A. P., Manners, G. D., & Mackey, B. E. (2015). Citrus limonin glucoside supplementation decreased biomarkers of liver disease and inflammation in overweight human adults. *Journal of functional foods*, *12*, 271-281 .

Khan, M. K., & Dangles, O. (2014). A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *Journal of Food Composition and Analysis*, *33*(1), 85-104 .

Kim, K. S., Lim, H.-J., Lim, J. S., Son, J. Y., Lee ,J., Lee, B. M., Chang, S.-C., & Kim, H. S. (2018). Curcumin ameliorates cadmium-induced nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*, *114*, 34-40 .

Kopeć, A., Sikora, E., Piątkowska, E., Borczak, B., & Czech, T. (2016). Possible protective role of elderberry fruit lyophilizate against selected effects of cadmium and lead intoxication in Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research*, *23*(9), 8837-8848 .

Kowalczyk, E., Kopff, A., Fijałkowski, P., Kopff, M., Niedworok, J., Błaszczyk, J., Kêdziora, J., & Tyślerowicz, P. (2003). Effect of anthocyanins on selected biochemical parameters in rats exposed to cadmium. *Acta Biochimica Polonica*, *50*(2), 543-548 .

Lakshmi, B., Sudhakar, M., & Aparna, M. (2014). Protective effect of black grapes on cadmium induced hepatotoxicity in rats. *World Pharm. Sci*, *2*, 276-282 .

Lin, J., Zhang, F., & Lei, Y. (2016). Dietary intake and urinary level of cadmium and breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer epidemiology*, *42*, 101-107 .

Liu, J., Qian ,S. Y., Guo, Q., Jiang, J., Waalkes, M. P., Mason, R. P., & Kadiiska, M. B. (2008). Cadmium generates reactive oxygen-and carbon-centered radical species in rats: insights from in vivo spin-trapping studies. *Free Radical Biology and Medicine*, *45*(4), 475-4 .٨١

M Brzóska, M., Borowska, S., & Tomczyk, M. (2016). Antioxidants as a potential preventive and therapeutic strategy for cadmium. *Current drug targets*, *17*(12), 1350-1384 .

M Brzoska, M., Galazyn-Sidorczuk, M., Jurczuk, M., & Tomczyk, M. (2015). Protective effect of Aronia melanocarpa polyphenols on cadmium accumulation in the body: A study in a rat model of human exposure to this metal. *Current drug targets*, *16*(13), 1470-1487 .

Mahler, H., Pasi, A., Kramer, J. M., Schulte, P., Scoging, A. C., Bär, W & ,.Krähenbühl, S. (1997). Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of Bacillus cereus. *New England Journal of Medicine*, *336*(16), 1142-1148 .

Malaguarnera, G., Cataudella, E., Giordano, M., Nunnari, G., Chisari, G., & Malaguarnera, M. (2 .(٠١٢ Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World journal of gastroenterology: WJG*, *18*(22), 2756 .

Mezynska, M., & Brzoska, M. M. (2018). Environmental exposure to cadmium—A risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(4), 3211-3232 .

www.SID.ir

Mohamed, M., & Mohamed, A. H. (2009). Protective role of garlic against cadmium toxicity in rats: Clinicopathological and histopathological studies. *Egyptain Journal of Comparative Pathology and Clinical Pathology*, *22* .(۳)

Mohammad, S. I., Mustafa, I. A., & Abdulqader, S. Z. (2013). Ameliorative effect of the aqueous extract of Zingiber officinale on the cadmium-induced liver and kidney injury in female rats .*Jordan J Biol Sci*, *6*(3), 231-234 .

Muhammad, Y., & Charles, U. (2008). Effect of calyx extract of hibiscus sabdariffa against cadmium-induced liver damage. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 80-82 .

Ni, C.-X., Gong, H., Liu, Y., Qi, Y., Jiang, C-.L., & Zhang, J.-P. (2017). Green tea consumption and the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Nutrition and cancer*, *69*(2), 211-220 .

Nogawa, K., Sakurai, M., Ishizaki, M., Kido, T., Nakagawa, H., & Suwazono, Y. (2017). Threshold limit values of the cadmium concentration in rice in the development of itai-itai disease using benchmark dose analysis. *Journal of applied toxicology*, *37*(8), 962-966 .

Obioha, U. E., Suru, S. M., Ola-Mudathir, K. F., & Faremi, T. Y. (2009). Hepatoprotective potentials of onion and garlic extracts on cadmium-induced oxidative damage in rats. *Biological trace element research*, *129*(1), 143-156 .

Oguzturk, H., Ciftci, O., Aydin, M., Timurkaan, N., Beytur, A., & Yilmaz, F. (2012). Ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. *Andrologia*, *44*(4), 243-249 .

Okoye, C., Chukwuneke, A., Ekere, N., & Ihedioha, J. (2013). Simultaneous ultraviolet-visible (UVVIS) spectrophotometric quantitative determination of Pb, Hg, Cd, As and Ni ions in aqueous solutions using cyanidin as a chromogenic reagent. *International Journal of Physical Sciences*, *8*(3), 98-102 .

Pang, C., Zheng, Z., Shi, L., Sheng, Y., Wei, H., Wang, Z., & Ji, L. (2016). Caffeic acid prevents acetaminophen-induced liver injury by activating the Keap1-Nrf2 antioxidative defense system. *Free Radical Biology and Medicine*, *91*, 236-246 .

Pezeshki, A., Safi, S., Feizi, A., Askari, G., & Karami, F. (2016). The effect of green tea extract supplementation on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of preventive medicine*, *7* .

Primikyri, A., Mazzone, G., Lekka, C., Tzakos, A. G., Russo, N., & Gerothanassis, I. P. (2015). Understanding zinc (II) chelation with quercetin and luteolin: a combined NMR and theoretical study. *The Journal of Physical Chemistry B*, *119*(1), 83-95 .

Pyrzynska, K., & Biesaga, M. (2009). Analysis of phenolic acids and flavonoids in honey. *TrAC trends in analytical chemistry*, *28*(7), 893-902 .

Quideau, S., Deffieux, D ,.Douat-Casassus, C., & Pouységu, L. (2011). Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, *50*(3), 586-621 .

Rasines-Perea, Z., & Teissedre, P.-L. (2017). Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. *Molecules*, *22*(1), 68 .

Routray, W., & Orsat, V. (2011). Blueberries and their anthocyanins: factors affecting biosynthesis and properties. *Comprehensive Reviews in Food Science and food safety*, *10*(6), 303-320 .

Ruiz, P. L. M., Handan, B. A., de Moura, C. F. G., Assis, L. R., Fernandes, K. R., Renno, A. C. M., & Ribeiro, D. A. (2018). Protective effect of grape or apple juices in bone tissue of rats exposed to cadmium: role of RUNX-2 and RANK/L expression. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(16), 15785-15792 .

www.SID.ir

Arch

Şahin, S., & Bilgin, M. (2018). Olive tree (Olea europaea L.) leaf as a waste by-product of table olive and olive oil industry: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *98*-١٢٧١ ,(٤) .١٢٧٩

Sakr, S., Bayomy, M., & El-Morsy, A. (2015). Rosemary extract ameliorates cadmium-induced histological changes and oxidative damage in the liver of albino rat. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, *71*, 1-9 .

Satarug, S., Vesey, D. A., & Gobe ,G. C. (2017). Health risk assessment of dietary cadmium intake: do current guidelines indicate how much is safe? *Environmental health perspectives*, *125*(3), 284-288 .

Srinivasan, K. (2017). Ginger rhizomes (Zingiber officinale): A spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition*, *5*(1), 18-28 .

Tarasub, N., Junseecha, T., Tarasub, C., & Ayutthaya, W. D. N. (2012). Protective effects of curcumin, vitamin C, or their combination on cadmium-induced hepatotoxicity. *Journal of basic and clinical pharmacy*, *3*(2), 273 .

Targher, G., Bertolini, L., Rodella, S., Zoppini, G., Lippi, G., Day, C., & Muggeo, M. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, *51*(3), 444-450 .

Tresserra-Rimbau, A., Rimm, E. B., Medina-Remón, A., Martínez-González, M. A., De la Torre, R., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Gómez-Gracia, E., Lapetra, J., & Arós, F .(٢٠١٤) .Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *24*(6), 639-647 .

Venancio, V. P., Cipriano, P. A., Kim, H., Antunes, L. M., Talcott, S. T., & Mertens-Talcott, S. U. (2017). Cocoplum (Chrysobalanus icaco L.) anthocyanins exert anti-inflammatory activity in human colon cancer and non-malignant colon cells. *Food & function*, *8*(1), 307-314 .

Vickers, N. J. (2017). Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*, *27*(14), R713-R715 .

Virk, P., Elobeid, M., Hamad, S., Korany, Z., Al-Amin, M., Omer, M. D. S., AlOlayan, E., Siddiqui, M. I., & Mirghani, N. M. (2013). Ameliorative effects of Embilica officinalis and Rosmarinus officinalis on cadmium-induced oxidative stress in Wistar rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, *7*(14), 805-818 .

Wallin, M., Barregard, L., Sallsten, G., Lundh, T., Karlsson, M. K., Lorentzon, M., Ohlsson, C., & Mellström, D. (20 .(١٦Low-level cadmium exposure is associated with decreased bone mineral density and increased risk of incident fractures in elderly men: the MrOS Sweden Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, *31*(4), 732-741 .

Wang, D., Sun, H., Wu, Y., Zhou, Z., Ding, Z., Chen, X., & Xu, Y. (2016). Tubular and glomerular kidney effects in the Chinese general population with low environmental cadmium exposure. *Chemosphere*, *147*, 3-8 .

Wani, F. A., Ibrahim, M. A., Moneim, M. M. A., & Almaeen, A. R. H. A. (2018). Cytoprotectant and anti-oxidant effects of olive oil on cadmium induced nephrotoxicity in mice. *Open Journal of Pathology*, *8*(01), 31 .

Winiarska-Mieczan, A. (2015). The potential protective effect of green, black, red and white tea infusions against adverse effect of cadmium and lead during chronic exposure–A rat model study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *73*(2), 521-529 .

Wu, E. W., Schaumberg, D. A., & Park, S. K. (2014). Environmental cadmium and lead exposures and age-related macular degeneration in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005 to 2008. *Environmental research*, *133*, 178-184 .

www.SID.ir