บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

Adams, J.M. and Cory, S. (1998). The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. **Science**, 281, 1322–1326.

Adrain, C., Creagh, E.M., and Martin, S.J. (2002). Caspase Cascades in Apoptosis Caspases-their role in cell death and cell survival. **Molecular Biology Intelligence**, 24, 41-51.

Aggarwal, B.B., Shishodia, S., Takada, Y., Banerjee, S., Newman, R.A., Bueso-Ramos, C.E. and Price, J.E. (2005). Curcumin suppresses the pacliataxel-induced Nuclear Factor-KB pathway in breast cancer cells and inhibit lung metastasis of human breast cancer in nude mice. **Clinical Cancer Research**, 11(20), 7490-7498.

Agnello, M., Filosto, S., Scudiero, R., Rinaldi, A.M. and Roccheri, M.C. (2007). Cadmium induces an apoptotic response in sea urchin embryos. **Cell Stress and Chaperones**, 12, 44-50.

Ammon, H. P., Anazodo, M.I., Safayhi, H., Dhawan, B. N. and Srimal, R. C. (1992). Curcumin: A Potent Inhibition of Leukotriene B4 Formation in Rat Peritoneal Polymorphonuclear Neutrophils (PMNL). **Planta Medica**, 58, 226.

Ammon, H.P., Safayhi, H., Mark, T. and Sabieraj, J. (1993). Mechanism of anti-inflammatory actions of curcumin and Bowswellic acid. **Journal of Ethnopharmacology**, 38(2-3), 113-119.

Andreas, G. (2003). Introduction to Apoptosis. **ApoReview**, 1-26.

Anto, R.J., George, J., Baku, K.V.D., Rajasekharan, K.N. and Kuttan, R. (1996). Antimutagenic and anticarcinogenic activity of natural and synthetic curcuminoids. **Mutation Research/Genetic Toxicology**, 370 (2), 127-131.

Anuchapreedee, S., Tima, S., Duandrat, C. and Limtrakul, P. (2008). Effect of pure curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin on WT 1 gene expression in leukemic cell lines. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, 62(4), 585-594.

ATSDR (Agency for toxic Substances and Disease Registry). (1989). **Toxicological Profile for cadmium**. U.S. Public Health service. Atlanta, GA.

ATSDR (Agency for toxic Substances and Disease Registry). (1999). **Toxicological Profile for cadmium**. U.S. Public Health service. Atlanta, GA.

Babu, K.V.D. and Rajasekharan, K.N. (1994). Synthesis of curcumin I and other Curcuminoids. Organic Preparations and Procedures International: **The New Journal for Organic Synthesis**, 26 (6), 674-677.

Bala, K., Tripathy, B. and Sharma, D. (2006). Neuroprotective and anti-ageing effects of curcumin in aged rat brain regions. **Biogerontology**, 7(2), 81-89.

Barbier, O., Jacquillet, G., Tauc, M., Cougnon, M. and Poujeol, P. (2005). Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. **Nephron Physiology**, 99(4), 105-110.

Bernard, A. (2004). Renal dtsfunction induced by cadmium: biomarker of critical effects. **Biometals**, 17(5), 519-523.

Bernard, G., Faustin, B., Passerieux, E., Galinier, A., Rocher, C., Bellance, N., Delage, J.P., Casteilla, L., Letellier, T. and Rossignol, R. (2006). Physiological diversity of mitochondrial oxidative phosphorylation. **Am. J. Physiol. Cell Physiol**, 291, 1172–1182.

Bras, M., Queenan, B. and Susin, A. (2005). Programmed cell death via mitochondria: different models of dying. **Biochemistry**, 70(2), 284-293.

Bratton, S.B., MacFarlane, M., Cain, K. and Cohen, G.M. (2000). Protein complexes activate distinct caspase cascades in death receptor and stress-induced apoptosis. **Exp Cell Res**, 256(1), 27-33.

Cadenas, E. and Davies, K.J. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. **Free Radic. Biol. Med**, 29, 222–230.

Cannino, G., Ferruggia, E. and Rinaldi, A.M. (2009). Proteins participating to the posttranscriptional regulation of the mitochondrial cytochrome c oxidase subunit IV via elements located in the 3'UTR. **Mitochondrion**, 9, 471–480.

Cashman, J.R., S. Ghirmai, K.J. Abel and M. Fiala, (2008). Immune defects in Alzheimer's disease: New medications development. **BMC Neurosci**, 9, 1-8.

Chainani-Wu, N. (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (Curcuma longa). **J Altern Complement Med**, 9(1), 161-168.

Chan, W.H., Wu, C.C. and Yu, J.S. (2003). Curcumin inhibits UV irradiation-induced oxidative stress and apoptotic biochemical changes in human epidermoid carcinoma A431 cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, 90, 327-338.

Chen, H., Zhang, Z.S., Zhang, Y.L. and Zhou, D.Y. (1999). Curcumin inhibits cell proliferation by interfering with the cell cycle and inducing apoptosis in colon carcinoma cells. **Anticancer Research**, 19, 3675-3680.

Chen, Y.S., Ho, C.C., Cheng, K.C., Tyan, Y.S., Hung, C.F. and Chung, J.G. (2003). Curcumin inhibited the arylamines N-acetyltrnsferase activity, gene expression and DNA adduct formation in human lung cancer cells. **Toxicology in vitro**, 17, 323-333.

Chen, J., Tang, X.Q., Zhi, J.L., Cui, Y., Yu, H.M., Tang, E.H., et al. (2006). Curcumin protects PC12 cells against 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced apoptosis by bcl-2-mitochondria-ROS-iNOS pathway. **Apoptosis**, 11, 943-953.

Chowdhury, S., M. Mishra, V.K. Adarsh, A. Mukherjee, A.R. Thakur and S.R. Chaudhuri, (2008). Novel metal accumulator and protease secretor microbes from East Calcutta Wetland. **Am. J. Biochem. Biotechnol**, 4, 255-264.

Commandeur, J.N. and Vermeulen, N.P. (1996). Cytotoxicity and cytoprotective activities of natural compounds. The case of curcumin. **Xenobiotica**, 26, 667-680.

Cuttle, L., Zhang, X.J., Endre, Z.H., Winterford, C. and Gobe, G.C. (2001). Bcl-X(L) translocation in renal tubular epithelial cells in vitro protects distal cells from oxidative stress. **Kidney Int**, 59, 1779–1788.

De Thonel, A. and Erikkson, J.E. (2005). Regulation of death receptor-relevance in cancer therapies. **Toxicol Appl Pharmaco**, 207(2), 123-132.

Desagher, S. and Martinou, J.C. (2000). Mitochondria as the central control point of apoptosis. **Trends cell Biol**, 10(9), 369-377.

Dorris, J., Atieh, B.H. and Gupta, R.C. (2002). Cadmium uptake by radishes from soil contaminated with nickel–cadmium batteries: toxicity and safety considerations. **Toxicol. Mech**, 12, 265–276.

Dorta, D.J., Leite, S., DeMarco, K.C., Prado, I.M., Rodrigues, T., Mingatto, F.E., Uyemura, S.A., Santos, A.C. and Curti, C. (2003). A proposed sequence of events for cadmium induced mitochondrial impairment. **J. Inorg. Biochem**, 97, 251–257.

Ercal, N., Gurer-Orhan, H. and Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress. Part I. Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. **Curr. Top. Med. Chem**, 1, 529–539

Friberg, L., Elinder, C.G., Kjellstrom, T. and Noeberg, G.F. (1986). Effect and response: Cadmium and health. **Toxicological and epidemiological**, 2, 1-290.

Gobe, G.C. and Johnson, D.W. (2007). Distal tubular epithelial cells of the kidney: potentialsupport for proximal tubular cell survival after renal injury. **Int. J. Biochem. Cell Biol**, 39, 1551–1561.

Godt, J., Scheidig, F., Siestrup, C., Esche, V., Brandenburg, P. and Reich, A., et al. (2006). The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, 1, 22.

Goel, A., Boland, C.R. and Chauhan, D.P. (2001). Specific inhibition of cyclooxygenase-2(COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. **Cancer Letter**, 172(2), 111-118.

Green, D. (2000). Apoptotic pathways: Paper wraps stone blunts scissors. **Cell**, 102, 1-4.

Gross, A., et al. (1999). BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. **Genes Dev**. 13, 1899-1911.

Gupta, S. (2003). Molecular signaling in death receptor and mitochondria pathway of apoptosis. **Int J Onco**, 22(1), 15-20.

Gushin, H., Mackenzie, B., Berger, U.V., Gimsjom, Y., Bomero, W.F., Nussberger, S., Gollan, J.L., and Hediger, M.A. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-couple metal-ion transporter. **Nature**, 383, 482-488

Hanif, R., Qiao, L., Shiff, S.J. and Rigas,B. (1997). Curcumin, a natural plant phenolic food additive, inhibits cell proliferation and induces cell cycle changes in colon adenocarcinoma cell lines by a prostaglandin-independent pathway. **J Lab Clin Med**, 130, 576-584.

Horvitz, H.R. (1999). Genetic control of programmed cell death in the nematode Caenorhabditis elegans. **Cancer Research**, 59, 1701-1706.

Hossain, D.M.S, Bhattacharyya, S., Das, T. and Sa G. (2012). Curcumin: The multi-targeted therapy for cancer regression. **Frontiers in Bioscience**, 4, 335-355.

Hsu, Y. T., Wolter, K. G. and Youle, R. J. (1997). Cytosol-to-membrane redistribution of Bax and Bcl-X(L) during apoptosis. **Proc. Natl Acad. Sci. USA**, 94, 3668-3672.

Huang, D.C., Adams, J.M. and Cory, S. (1998). The conserved N-terminal BH4 domain of Bcl-2 homologues is essential for inhibition of apoptosis and interaction with CED-4. **EMBO J**, 17, 1029-1039.

Jarup, L., Berglund, M., Elinder, C., Nordberg, G. and Vahter, M. (1998). Health effect of cadmium exposure-a review of literature and risk estimate. **Scand J work Environ Health**, 24(1), 1-52.

Jayaprakasha, G.K., Jagan Mohan Rao, L., Sakariah, K.K. (2002). Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 50, 3668-3672.

JECFA. (2003). **Safety evaluation of certain food additives and contaminants: WHO food additive series**. Retrieved November 30, 2003, from http://www.who.int/pcs/jecfa/Summary61.pdf.

Kamada, S., Shimono, A., Shinto, Y., Tsujimura, T., Takahashi, T., Noda, T., Kitamura, Y., Kondoh, H. and Tsujimoto, Y. (1995). Bcl-2 deficiency in mice leads to pleiotropic abnormalities: Accelerated lymphoid cell death in thymus and spleen, polycystic kidney, hair hypopigmentation, and distorted small intestine. **Cancer Res**, 55, 354–359.

Kagi, J.H.R. and Schaffer, I. (1988). Biochemistry of mettalothionine. **Biochemistry**, 27(23), 8509-8515Karakaya, A., Suzen, S., Vural, N. and Oflaz, G. (1993). Evaluation of the biological threshold value of urinary cadmium concentration in a group of workers. **Bull. Environ. Contam. Toxicol**, 51, 483–489.

Kihlmark, M., Imreh, G. and Hallberg, E. (2001). Sequential degradation of proteins from the nuclear envelope during apoptosis. **J. Cell Sci**, 114, 3643-3653

Kozuki, Y., Miura, Y. and Yagasaki, K. (2001). Inhibitory effect of curcumin on the vasion of rat ascites hepatoma cells in vitro and ex vivo. **Cytotechnology**, 35(1), 57-63.

Kumar, P., Padi, S.S., Naidu, P.S. and Kumar, A. (2007). Possible neuroprotective mechanisms of curcumin in attenuating3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, 291(1), 19-25.

Kunchandy, E. and Rao, M.N.A. (1990). Oxygen radical scavenging activity of curcumin. **International Journal of Pharmaceutics**, 58 (3), 237-240.

Lan W, D. (2006). Cellular reponses to reactive oxygen species (Oxidative stress, disease and cancer). **Biochemistry**, 2, 11-19.

Lee, W.K., Bork, U., Gholamrezaei, F. and Thévenod, F. (2005). Cd^{2}-induced cytochrome c release in apoptotic proximal tubule cells: role of mitochondrial permeability transition pore and Ca^{2+}uniporter. **Am. J. Physiol. Renal Physiol**, 288, 27–39.

Leist, M. and Jaattela, M. (2001). Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol**, 2, 589–598.

Liu, Y., Zhang, S.P. and Cai, Y.Q. (2007). Cytoprotective effects of selenium on cadmium-induced LLC-PK1 cells apoptosis by activating JNK pathway. **Toxicology in Vitro**, 21, 677-84.

Mahady, G. B., Pendland, S. L., Stoia, A. and Hamill, F. A. (2006). In vitro Susceptibility of Helicobacter pyroli to Botanicals Used Traditionally for Treatment of Gastrointestinal Disorders. **Phytomedicine**, 95.

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

Majno, G. and Joris, I. (1995). Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. **Am J Pathol**, 146(1), 3-15.

Mao, W.P., Ye, J.L., Guan, Z.B., Zhao, J.M., Zhang, C., Zhang, N.N., et al. (2007). Cadmium induces apoptosis in human embryonic kidney (HEK) 293 cells by caspase-dependent and -independent pathways acting on mitochondria. **Toxicology in Vitro**, 21, 343-54.

Martinou, J.C. and Green, R.D. (2001). Breaking the mitochondrial barrier. **Nat Rev**, 2, 63-67.

Meranger, J.C., Subramanian, K.S., and Chalifoux, C. (1979). A National Survey for Cd, Cr, Cu, Pb, Zn, Ca, and Mg in Canadian Drinking Water Supplies. **Environmental Science and Technology**,13, 707-711.

Munoz, D.G. and Feldman, H. (2000). Causes of Alzheimer's disease. **Canadian Medical Association Journal**, 162(1), 65-72.

Nakayama, K., Nakayama, K., Negishi, I., Kuida, K., Sawa, H., Loh, D.Y. (1994). Targeted disruption of Bcl-2ab in mice: Occurrence of gray hair, polycystic kidney disease, and lymphocytopenia. **Proc Natl Acad Sci USA**, 91, 3700–3704.

Nanji, A.A., jokelainen, K., Tipoe, G.L., Rahemtulla, A., Thomas, P. and Dannenberg A.J. (2003). Curcumin prevent alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF-Kappa B-dependent genes. **American Journal of physiology Gastrointertinal and Liver Physiology**, 284 (2), 321-327.

Nigam, D., Shukla, G. and Agarwal, A.K. (1999). Glutathione depletion and oxidative damage in mitochondria following exposure to cadmium in rat liver and kidney. **Toxicol. Lett**, 106, 151–157.

Nishinaka, T., Ichijo, Y., Ito, M., Kimura, M., Katsuyama, M., Iwata, K., et al. (2007). Curcumin activates human glutathione S-transferase P1 expression through antioxidant response element. **Toxicology Letters**, 170, 238-247.

Nordberg, G.F. (1992). Application of the critical effect and critical concentration concept to human risk assessment for cadmium. **IARC scientific publications**, 3-13.

Nordberg, G.F. (2004). Cadmium and health in the 21st century-historical remarks and trends for the future. **Biometals**, 17, 485-489.

Ossola, J.O. and Tomaro, M.L. (1995). Heme oxygenase induction by cadmium chloride: evidence for oxidative stress involvement. **Toxicology**, 104, 141–147.

Pan, M.H., Huang, T.M. and lin, J.K. (1999). Biotransformaion of the immune system. **Cell death and Differentiation**, 15(2), 278-286.

Pathak, N. and Khandelwal, S. (2007). Role of oxidative stress and apoptosis in cadmium induced thymic atrophy and splenomegaly in mice. **Toxicology Letters**, 169, 95-108.

Priault, M., Chaudhuri, B., Clow, A., Camougrand, N. and Manon, S. (1999). Investigation of bax-induced release of cytochrome c from yeast mitochondria: permeability of mitochondrial membranes, role of VDAC and ATP requirement. **Eur. J. Biochem**, 260, 684–691.

Priyadarsini, K.I., Maity, D.K., Naik, G.H., Kumar, M.S., Unnikrishnan, M.K., Satav, J.G., et al. (2003). **Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin**. N.p.: n.p.

Puthalakath, H., Huang, D. C., O'Reilly, L. A., King, S. M., and Strasser, A. (1999). The proapoptotic activity of the Bcl-2 family member Bim is regulated by interaction with the dynein motor complex. **Mol. Cell**, 3, 287-296.

Quiles, J.L., Aguilera, C., Mesa, M.D., Ramírez-Tortosa, M.C., Baró, L. and Gil, A. (1998). An ethanolic-aqueous extract of Curcuma longa decreases the susceptibility of liver microsomes and mitochondria to lipid peroxidation in atherosclerotic rabbits. **BioFactors**, 8 (1), 79-85.

Rao, R.V. (2001). Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. **J Biol Chem**, 277(26), 21836-21842.

Regula, K.M., Ens, K. and Kirshenbaum, L.A. (2003). Mitochondria-assisted cell suicide: a license to kill. **J Mol Cell Cardiol**, 35(6), 559-567.

Roth, G. N., Chandra, A. and Nair, M. G. (1998). Novel Bioactivities of Curcuma longa Constituents. **Journal of Natural Products**, 61, 542-545.

Rukkumani, R., Aruna, K., Varma, P.S., Rajasekaran, K.N. and Menon, V.P. (2004). Comparative effects of curcumin and an analog of curcumin on alcohol and PUFA induced oxidative stress. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, 7 (2), 274-283.

Rushworth, S.A., Ogborne, R.M., Charalambos, C.A., O'Connell, M.A. (2006). Role of protein kinase C delta in curcumin-induced antioxidant response element-mediated gene expression in human monocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 341, 1007-1016.

Sabolic, I., Ljubojevic, M., Herak-Kramberger, C.M. and Brown, D. (2002). Cd-MT causes endocytosis of brush-border transporters in rat renal proximal tubules. **J. Physiol. Renal Physiol**, 283, 1389–1402.

Satarug, S. and Moore, M.R. (2004). Adverse health effects of chronic exposure to low level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. **Environ Health Perspect**, 112, 1099-1103

Sharma, R.A., Lreson, C.R., verchoyle, R.D., Hill K.A., Williams, M.L., Leuratti, c., et al. (2001). Effect of Dietary Curcumin on Glutathione S-Transferase and Malondiadehyde-DNA Adduct in Rat Liver and Colon mucosa: Relationship with drug level. **Clinical Cancer Research**, 7(5), 1452-1458.

Shih, Y.L., Lin, C.J., Hsu, S.W., Wang, S.H., Chen, W.L., Lee, M.T., et al. (2005). Cadmium toxicity toward caspase-independent apoptosis through the mitochondria-calcium pathway in mtDNA-depleted cells. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1042, 497-505.

Shimizu, S., Konishi, A., Kodama, T. and Tsujimoto, Y. (2000). BH4 domain of anti-apoptotic Bcl-2 family members closes VDAC, and inhibits apoptotic mitochondrial changes and cell death. **Proc Natl Acad Sci USA**, 97, 3100-3105.

Simay Cikrikci, E.M. and Hasibe Yilmaz. (2008). Biological activity of curcuminoids isolated from Curcuma longa. **Record of Natural Product**, 2(1), 19-24.

Singh S and Khar A. (2006). Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy. **Anticancer Agents Med Chem**, 259-270.

Sittisomwong, N., Leelasangaluk, V., Chivapat, S., Wangmad, A., Ragsaman, P. and Chuntarachaya, C. (1990). Acute and Subchronic Toxicity of Turmeric. **Bulletin of the Department of Medical Sciences**, 32(3), 101-111.

Soudamini, K. K. (1989). Inhibition of Chemical Carcinogenesis by Curcumin. **Journal of Ethno- pharmacology**, 27, 227-233.

Sreejayan, and Rao, M.N. (1997). Nitric oxide scavenging by curcuminoids. **Journal of pharmacy and Pharmacology**, 49 (1), 105-107.

Srimal, R. C. and Dhawan, B. N. (1973). Pharmacology of Diferuloyl Methane (Curcumin), A Non-Sterioidal Anti-Inflammatory Analogs in Rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 25(6), 447-452.

Srinivasan, D., Nathan, S., Suresh, T. and Perumalsamy, P. L. (2001). Antimicrobial Activityof Certain Indian Medicinal Plants Used in Folkloric Medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, 74, 217-220.

Srinivasan, M., Sudheer, A.R., Rajasekaran, K.N. and Menon, V.P. (2008). Effect of curcumin analog on [gamma]-radiation-induced cellular changes in primary culture of isolated rat hepatocytes in vitro. **Chemico-Biological Interactions**, 176 (1), 1-8.

Steller, H. (1995). Mechanisms and genes of cellular suicide. **Science**, 267, 1445–1449.

Stephen, W.G. and Douglas, R. (2010). Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. **Nature Revlews. Molecular cell Biology**, 11, 621-632.

Stoeppler. (1991). Cadmium. **In Metals and their compound in the environment**. 805-849.

Sudhir, G. (2001). Molecular steps of death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. **Life science**, 69, 2957-2964.

Surh, Y.J., Na, H.K., Lee, J.Y. and Keum, Y.S. (2001). Molecular mechanisms underlying anti-tumor promoting activities of heat-proceed Panax ginseng C.A. Meyer. **Journal of Korean Medical Science**, 16(suppl), 38-41.

Susin, S.A., Lorenzo, H.K., Zamzami, N., et al. (1999). Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. **Nature** (6718), 441–446.

Suwazono, Y., Kido, T., Nakagawa, H., Nishijo, M., Honda, R., Kobayashi, E., Dochi, M. and Nogawa, K. (2009). Biological half-life of cadmium in the urine of inhabitants after cessation of cadmium exposure. **Biomarkers** 14, 77–81.

Suzuki, M., Nakamura, T., Lyoki, S., Fujiwara, A., Watanabe, Y., Mohri, K. et al. (2005). Elucidation of anti0allergic activities of curcumin-related compounds with a special reference to their anti-oxidative activities. **Biological and pharmaceutical Bulletin**, 28(8), 1438-1443.

Syng-ai, C., Kumari, A.L. and Khar, A. (2004). Effect of curcumin on normal and tumor cells: Role of glutathione and Bcl-2. **Molecular Cancer Theraputics**, 3(9), 1101-1108.

Takaki, A., Jimi, S., Segawa, M., Hisano, S., Takebayashi, S. and Iwasaki, H. (2004). Long term cadmium exposure accelerates age related mitochondrial changes in renal epithelial cells. **Toxicology 203**, 145–154

Tang, W. and Shaikh, Z.A. (2001). Renal cortical mitochondrial dysfunction upon cadmium metallothionein administration to Sprague–Dawley rats. **J. Toxicol. Environ. Health A**, 62, 221–235.

Thijssen, S., Lambrichts, I., Maringwa, J. and Van Kerkhove, E. (2007). Changes in expression of fibrotic markers and histopathological alterations in kidneys of mice chronically exposed to low and high Cd doses. **Toxicology**, 238, 200–210.

Toda, S., Miyase, T. and Arich, H. (1985). Natural antioxidants: .Antioxidative compounds isolated from rhizome of Curcuma longa L. **Chemistry and Pharmacology Bull**, 33, 1725-28.

Tsujimoto, Y., Cossman, J., Jaffe, E. and Croce, C.M. (1985). Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. **Science**, 228, 1440-1443.

Tsujimoto, Y. and Croce, C.M. (1986). Analysis of the structure transcripts and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. **Proc Natl Acad Sci USA**, 83, 5214–5218.

Tsujimoto, Y. (1989). Stress-resistance conferred by high level of bcl-2a protein in humna B lymphoblastoid cell. **Oncogene**, 4, 1331–1336.

Tsujimoto, Y. and Shimizu, S. (2000a). Bcl-2: Life-or-death switch. **FEBS Lett**, 466, 6-10.

Tsujimoto, Y. and Shimizu, S. (2000b). VDAC regulation by the Bcl-2 family of proteins. **Cell Death Diff**, 7, 1174-1181.

Vander Heiden, M.G., and Thompson, C.B. (1999). Bcl-2 proteins: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis?. **Nature Cell Biology**, 1, 209-216.

Vaux, D.L., Cory, S. and Adams, J.M. (1998). bcl-2 gene promotes haematopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. **Nature**, 335, 440-442.

Veis, D.J., Sorenson, C.M., Shutter, J.R. and Korsmeyer SJ. (1993). Bcl-2- deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. **Cell**, 75, 229–240.

Verger, P., Chambolle, M., Babayou, P., Breton, S.L. and Volatier, J-L. (1998). Estimation of the distribution of the maximum theoretical intake for ten additives in France. **Food Additives and Contaminants**, 15(7), 759-766.

Wahlstrom, B. and G. Blennow, (1978). A study on the fate of curcumin in the rat. Acta Pharmcol. **Toxicol**, 43, 86-92.

Wallace, J.M. (2002). Nutritional and botanical modulation of the inflammatory cascade eicosanoids, cycloooxygenases, and lipoxygenases as a result of its membrane interactions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 233(3), 70-764.

Wang, Y., Fang, Y., Leonard, Z. and Rao, K.M. (2004). Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. **Free Radic. Biol. Med**, 36, 1434–1443.

Yoysungnoen, P., Wirachwong, P., Changtam, C.,, Suksamrarn, A. and Patumraj, S. (2008). Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implantedhepatocellular carcinoma in nude mice. **World J Gastroenterol**, 14(13), 2003-2009.

Zamzami, N. and Kroemer, G. (2001). The mitochondrion in apoptosis: How Pandora's box opens. **Nat Rev**, 2, 67–71.

Zhang, F., Altorki, N.K., mestre, J.R., Subbaramaiah, K. and Dannenberg, A.J. (1999). Curcumin inhibit cycloxgygenase-2 transcription in bile acid- and phorbol ester-treated human gastrointestinal epithelial cells. **Carcinogenesis**, 20, 445-451.

ภาคผนวก

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ห้องสมุดงานวิจัย

ภาคผนวก ก เทคนิคการเพาะเลี้ยงเซลล์

งานเพาะเลี้ยงเซลล์

1. การนำเซลล์จากการแช่แข็งในถังไนโตรเจนเหลวที่อุณหภูมิ -196 องศาเซลเซียส มาเพาะเลี้ยง (Thaw cells)

นำหลอดที่บรรจุเซลล์แช่แข็งทำการละลายใน water bath ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ทันที หลังจากเซลล์ละลายทำการถ่ายเซลล์ลงในภาชนะเลี้ยงเซลล์ที่มีอาหารเลี้ยงเซลล์นำเข้าตู้เพาะเลี้ยงในสภาวะควบคุมอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

2. การถ่ายเลี้ยงเซลล์ (Subculture) ด้วยการใช้เอนไซม์ Trypsin-EDTA

อุ่นอาหารเลี้ยงเซลล์ และสารละลาย PBS ให้ได้อุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิของเซลล์เพาะเลี้ยงประมาณ 37 องศาเซลเซียส ส่วน trypsin นำมาไว้ในอุณหภูมิห้อง ทำการดูดอาหารเลี้ยงเซลล์ออกให้หมด และชะล้างผิวเซลล์ด้วยสารละลาย PBS จากนั้นทำการดูดสารละลาย PBS ออก แล้วเติม trypsin ลงในภาชนะเลี้ยงเซลล์ เอียงภาชนะเพื่อให้ trypsin คลุมทั่วผิวเซลล์ประมาณ 15-30 วินาที แล้วทำการดูด trypsin ออก จากนั้นนำไปบ่มในตู้บ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO_2 ประมาณ 5 นาที แล้วเติมอาหารเลี้ยงเซลล์ในภาชนะ ทำการดูดอาหารเลี้ยงเซลล์เพื่อกระจายให้ได้เซลล์เดี่ยวๆ ทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ต่อไป

3. การนับจำนวนเซลล์ด้วยเครื่อง Hematocytometer โดยวิธี Trypan blue exclusion assay

หลังจากทำการ trypsinize ได้เซลล์กระจายเป็นเซลล์เดี่ยว (suspension) ทำการแบ่งเซลล์ใส่ tube และนำเซลล์ไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 2000 rpm เวลา 5 นาที ดูดสาร supernatant ออกให้หมด แล้วใส่อาหารเลี้ยงเซลล์ ทำการดูดอาหารเลี้ยงเซลล์เพื่อกระจายให้ได้เซลล์เดี่ยวๆ นำเซลล์มาผสมกับ trypan blue แล้วทำการนับด้วยเครื่อง hematocytometer ภายใต้กล้องจุลทรรศน์

4. การคำนวณเซลล์ในความเข้มข้น 3 x 10^4 cell/100ul ลงใน 96 well-plate

คำนวณเซลล์ที่ต้องการ

ความเข้มข้นของเซลล์ที่ต้องการ 3 x 10^4 cells/100ul = 3 x 10^5 cells/1 ml

ต้องการใช้เซลล์ลง 96 wells จะได้เซลล์ที่ต้องการใช้ 9600 µl ประมาณ 12 ml

ดังนั้น จะต้องใช้เซลล์ลงใน 96 wells 3×10^5 cell x 12 ml

$= 3.6 \times 10^6$ cells

คำนวณเซลล์ที่นับได้

เซลล์ที่ต้องใช้	3.6×10^6	cells
เซลล์ที่นับได้	X	cells
ดังนั้นจะใช้เซลล์	$\frac{3.6 \times 10^6}{X}$	cells

= จำนวนเซลล์ที่ใช้ + อาหารเลี้ยงเซลล์ (ปริมาตรทั้งหมด 12 ml)

จากนั้นถ่ายเซลล์ลงใน 96 well-plate โดยใช้ mutichannel pipette จะได้เซลล์ 3×10^4 cells / well

การศึกษาการมีชีวิตของเซลล์ด้วยเทคนิค MTT assay

1. **การศึกษาความเป็นพิษของแคดเมียม ($CdCl_2$) ต่อเซลล์ HEK 293 โดยเทคนิค**

MTT assay

ทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ใน 96 well-plate จำนวน 3×10^4 cells/well ในตู้ incubator ที่สภาวะควบคุมอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เติม $CdCl_2$ โดยแบ่งกลุ่มทดลองเป็น dose dependent (1-10 ppm) และ time dependent (24 และ 48 ชั่วโมง) ถ่ายอาหารเลี้ยงเซลล์ออกให้หมด แล้วเติมอาหารเลี้ยงเซลล์ที่มีส่วนผสมของ 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) บ่มในตู้ incubator ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO_2 เป็นเวลา 1.30 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำอาหารเลี้ยงเซลล์ออกให้หมด ทำการละลายผลึก formazan crystal ด้วยตัวทำละลาย dimethylsulfoxide (DMSO) แล้วนำไปวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 540 nm ด้วยเครื่อง microplate reader นำค่าที่ได้ไปคำนวณหาร้อยละของจำนวนเซลล์ที่รอดชีวิต (% cell viability)

2. **การศึกษาผลของ curcuminoid analogs ต่อเซลล์ HEK 293 โดยเทคนิค MTT assay**

ทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ใน 96 well-plate จำนวน 3×10^4 cells/well ในตู้ incubator ที่สภาวะควบคุมอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เติมสาร curcuminoid analog แต่ละ analog โดยทดลองเป็นลักษณะ dose dependent (5, 10, 20, 30, 40 μM) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ถ่ายอาหารเลี้ยงเซลล์ออกให้หมด แล้วเติมอาหารเลี้ยงเซลล์ที่มีส่วนผสมของ MTT บ่มในตู้ incubator ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO_2 เป็นเวลา 1.30

ชั่วโมง นำอาหารเลี้ยงเซลล์ออกให้หมด หลังจากนั้นทำการละลาย formazan crystal ด้วย DMSO แล้ววัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 540 nm ด้วยเครื่อง microplate reader แล้วนำไปคำนวณต่อไป

3. การศึกษาผลของ curcuminoid analogs ต่อเซลล์ HEK 293 ที่ได้รับ $CdCl_2$ โดยเทคนิค MTT assay

ทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ใน 96 well-plate จำนวน 3 x 10^4 cells /well ในตู้ incubator ที่สภาวะควบคุมอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการเติมสาร curcuminoid analog เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ก่อนการเติม $CdCl_2$ โดยแบ่งกลุ่มทดลองเป็น dose dependent และ time dependent หลังจากนั้นทำการถ่ายอาหารเลี้ยงเซลล์ออกให้หมด แล้วเติมอาหารเลี้ยงเซลล์ที่มีส่วนผสมของ MTT บ่มในตู้ incubator ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO_2 เป็นเวลา 1.30 ชั่วโมง ดูดอาหารเลี้ยงเซลล์ออกให้หมด จากนั้นทำการละลาย formazan crystal ด้วยสาร DMSO แล้ววัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 540 nm ด้วยเครื่อง microplate reader แล้วนำไปคำนวณต่อไป

ภาคผนวก ข การเตรียมสารเคมี

งานเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell culture)

Dulbecco's Modified Essential Medium (DMEM) complete media

MEM	90	ml
Heat inactivated Fetal bovine serum	10	ml
Penicillin-Streptomycin	1	ml

10X PBS for cell culture

NaCl	32	g
KCl	0.8	g
Na_2PO_4	6	g
KH_2PO_4	0.8	g
DW 18.0 mΩ	400	ml

0.05 % trypsinEDTA

0.25% trypsinEDTA	10	ml
1X PBS	40	ml

1 mg/ml MTT

MTT	0.1	g
DW 15 mΩ	10	ml

ละลายให้เข้ากันแล้วกรองผ่านกระดาษกรอง เก็บไว้ที่ 2-8 ^{o}C

MTT solution

1 mg/ml MTT	1	ml
Complete media	9	ml

งานโปรตีน

5X loading buffer (10 ml)

1M tris pH 6.8	0.6	ml
100% glycerol	2.5	ml
10% SDS	2.0	ml
2-mercaptoethanol	0.5	ml
1% Bromophenol blue	1.0	ml
DW	3.4	ml

10% SDS

SDS	10	g
DW	90	ml

SDS-page Gels

15% separating gel

DW	7.2	µl
1.5 M Tris-HCL pH 8.8	5	ml
10% SDS	200	µl
Acrylamide/Bis (40% stock)	7.5	ml
10% ammonium persulfate	100	µl
TEMED	10	µl

4% stacking gel

DW	7.95	µl
0.5 M Tris-HCL pH 6.8	3.15	ml
10% SDS	125	µl
Acrylamide/Bis (40% stock)	1.25	ml
10% ammonium persulfate	62.5	µl
TEMED	12.5	µl

1.5 M Tris-HCL pH 8.8 (100 ml)

Tris base (MW 121.1)	18.15	g
DW	80	ml

ปรับ pH ด้วย HCL ให้ได้ 8.8 เติม DW ให้ครบ 100 ml

0.5 M Tris-HCL pH 6.8 (100 ml)

Tris base (MW 121.1)	6	g
DW	60	ml

ปรับ pH ด้วย HCL ให้ได้ 6.8 เติม DW ให้ครบ 100 ml

10% APS

APS	0.1	g
DW	1	ml

10X Running Buffer

Tris-base	30.2	g
Glycine	144	g
SDS	10	g

1X Running Buffer

10X Running Buffer	100	ml
DW	900	ml

Transfer buffer (1000 ml)

1X running buffer	800	ml
Methanol	200	ml

5% skimmed milk (for blocking)

Skim milk	5	g
TBST	100	ml

10X TBS (1000 ml)

Tris-base	12.114	g
NaCL	87.66	g

TBST

10X TBS	10	ml
DW	90	ml
Tween-20	100	µl

Primary antibody (Mouse anti-Bcl-2) 1:1,000

Mouse anti-Bcl-2	2	µl
10% TBST	1000	µl

Primary antibody (Mouse anti-Actin) 1:1,000

Mouse anti-Actin	1	µl
10% TBST	1000	µl

Primary antibody (Mouse anti-Bax) 1:1,000

Mouse anti-Bax	2	µl
10% TBST	1000	µl

Secondary antibody (Anti-mouse IgG) 1:45,000

Secondary antibody	1	µl
10% TBST	45,000	µl

Coomassie brilliant blue (R) staining (500 ml)

Coomassie brilliant blue (R)	1.5	g
Methanol	225	ml
DW	225	ml
Glacial acetic acid	50	ml

Fixative (100 ml)

Methanol	50	ml
DW	42.5	ml
Glacial acetic acid	7.5	ml

Destaning (100 ml)

Methanol	5	ml
DW	87.5	ml
Glacial acetic acid	7.5	ml

ประวัติผู้วิจัย

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ - ชื่อสกุล	นวภัทร จังพัฒนานนท์
วัน เดือน ปี เกิด	10 มีนาคม 2529
ที่อยู่ปัจจุบัน	19/5 หมู่ 2 ตำบลท่าทอง อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2551	วท.บ. (วิทยาศาสตร์การแพทย์ หลักสูตรคู่ขนาน นิติศาสตร์) มหาวิทยาลัยนเรศวร