Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:28 +0430 on Tuesday May 1st 2018

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Andrographolide on Paraoxonase 2 Expression in Male Wistar Rats

Reza Alipanah Moghadam[1],
Arash Mehri[2],
Abbas Naghizadeh Baghi[3],
Ali Nemati[4],
Vadoud Malekzadeh[4],
Mohammad Mazani[5],
Farideh Manafi[2],
Mohammad Mohammadzadeh-Vardin[6],
Alireza Mohammadnia[7]

[1] Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardebil, Iran
[2] MSc in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardebil, Iran
[3] Associate Professor, Department of Educational and Psychology, Mohaghegh Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[4] Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardebil, Iran
[5] Instructor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardebil, Iran
[6] Assistant Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardebil, Iran
[7] Instructor, Department of Information Technology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardebil, Iran

(Received September 27, 2017 ; Accepted November 13, 2017)

Abstract

Background and purpose: The paraoxonase 2 is one of the paraoxonase family enzymes, which, unlike the paraoxonase 1 and 3, is an intracellular antioxidant system expressed in many cells. Andrographophyllide is a plant that has recently received attention and is used in many fields due to different properties, including antioxidant property. The purpose of this study was to evaluate the effect of andrographolide on paraoxonase 2 expression.

Materials and methods: In this study, 18 Wistar rats were divided into three groups, including a control group (receiving physiologic serum) and two experimental groups that received 3.5 mg/kg andrographolide and 7 mg/kg andrographolide. Real-time PCR was performed to evaluate the expression of paraoxonase 2.

Results: Compared to the control group, andrographolide at 3.5 and 7 mg/kg body weight reduced the liver expression of paraoxonase 2. The rate of expression of paraoxonase 2 was somewhat similar in both doses.

Conclusion: To the best of our knowledge, for the first time, current study showed that injection of andrographolide extract at 3.5 and 7mg/kg body weight of male rats reduced the expression of liver paraoxonase 2.

Keywords: Paraoxonase 2, Wistar rat, andrographolide

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (160): 1-7 (Persian).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:28 +0430 on Tuesday May 1st 2018

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۰ اردیبهشت سال ۱۳۹۷ (۷-۱)

بررسی تاثیر آندروگرافولید روی بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ در موش صحرایی نر نژاد ویستار

رضا علی پناه مقدم[۱]
آرش مهری[۲]
عباس نقی زاده باقی[۳]
علی نعمتی[۴]
ودوود ملک زاده[۴]
محمد ماذنی[۵]
فریده منافی[۲]
محمد محمدزاده وردین[۶]
علیرضا محمدنیا[۷]

چکیده

سابقه و هدف: آنزیم پاراکسوناز ۲ یکی از آنزیم‌های خانواده پاراکسوناز می‌باشد که بر خلاف آنزیم‌های پاراکسوناز ۱ و ۳ جزء سیستم آنتی اکسیدانی داخل سلولی بوده و در بسیاری از سلول‌ها بیان می‌شود. یکی از ترکیبات گیاهی که اخیرا، در زمینه‌های مختلفی از جمله اثرات آنتی اکسیدانی مورد توجه فراوانی قرار گرفته است آندروگرافولید می باشد. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر آندروگرافولید روی بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی، از ۱۸ سر موش در ۳ گروه ۶ تایی شامل گروه کنترل (دریافت‌کننده‌ی سرم فیزیولوژی)، گروه دریافت کننده‌ی آندروگرافولید با دوز ۳/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و گروه دریافت کننده ی آندروگرافولید با دوز ۷ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، استفاده گردید. جهت بررسی میزان بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ از روش Real-time PCR استفاده شد.

یافته‌ها: آندروگرافولید با دوزهای ۳/۵ و ۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی نر باعث کاهش در بیان کبدی آنزیم پاراکسوناز ۲ نسبت به گروه کنترل می‌شود. میزان کاهش بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ نسبت به گروه کنترل در هر دو دوز ۷ و ۳/۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن تقریبا یکسان می باشد.

استنتاج: این مطالعه برای اولین بار نشان داد که تزریق آندروگرافولید با دوزهای ۳/۵ و ۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی نر باعث کاهش در بیان کبدی آنزیم پاراکسوناز ۲ می‌شود.

واژه های کلیدی: پاراکسوناز ۲، موش صحرایی، آندروگرافولید

مقدمه

یکی از آنزیم‌های خانواده پاراکسوناز، آنزیم پاراکسوناز ۲ می‌باشد. این آنزیم بر خلاف آنزیم‌های پاراکسوناز ۱ و ۳ که به ساختار HDL متصل بوده و در خون یافت می‌شوند، جزء سیستم آنتی‌اکسیدانی داخل

مولف مسئول: علی نعمتی– اردبیل: خیابان دانشگاه، کوثر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail: alipanahreza9@gmail.com
۱. استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۲. کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۳. دانشیار، گروه علوم تربیتی و روانشناسی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی محقق، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۴. دانشیار، گروه بیو شیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۵. مربی، گروه علوم تشرح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۶. استادیار، گروه علوم تشرح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۷. مربی، گروه فن آوری اطلاعات، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۷/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۶/۷/۱۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۶/۸/۲۲

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:28 +0430 on Tuesday May 1st 2018

سلولی بوده که در بسیاری از سلول‌ها بیان می‌شود(۲،۱). این آنزیم علی‌رغم تشابه ساختاری با ایزوفرم‌های ۱ و ۳ پاراکسوناز، قادر به هیدرولیز ارگانوفسفات هایی نظیر پاراکسون نیست ولی در عوض دارای فعالیت لاکتونازی (هیدرولیز ۵- هیدروکسی ایکوزا تری انوئیک اسید ۱ و ۵-لاکتون) می‌باشد. این آنزیم در شبکه اندوپلاسمی صاف قرار دارد. آنزیم پاراکسوناز ۲ نقش بالقوه ای در مقابله با استرس اکسیداتیو داخل سلولی دارد و در پاسخ به افزایش استرس اکسیداتیو درون سلولی، بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ در سلول‌های مختلف به میزان زیادی افزایش یافته و با کاهش استرس اکسیداتیو درون سلولی آنزیم پاراکسوناز ۲ نیز کاهش می‌یابد(۴،۳،۱). بررسی ها حاکی از آن است که آنزیم پاراکسوناز ۲ علاوه بر این که از اکسیداسیون LDL جلوگیری می‌کند می‌تواند LDL جزئی اکسید شده را دوباره به حالت اول برگرداند(۱). این آنزیم می‌تواند با افزایش برداشت کلسترول از پلاک‌های آترواسکلروتیک اندازه آن‌ها را کوچک کند و هم‌چنین نقش مهمی در مقابله با آترواسکلروز دارد(۵). در موش‌هایی که ژن این آنزیم خاموش شده است تشکیل قطرات چربی، سلول‌های کف آلود و میزان پلاک‌های آترواسکلروزی به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد(۶). بیان کبدی آنزیم پاراکسوناز ۲ در مواردی نظیر هیپر گلیسمی و هیپر کلسترولمی که می توانند منجر به استرس اکسیداتیو شوند نیز افزایش می‌یابد(۷، ۸). از طرف دیگر این آنزیم می‌تواند سنتز تری‌گلیسرید را مهار کند(۹). هم‌چنین داروهای پایین آورنده چربی خون و نیز دارو های ضد دیابتی می‌توانند میزان بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ را افزایش دهند(۶). بررسی‌ها نشان می‌دهند که آب انار و کوئرسیتین می‌توانند میزان بیان این آنزیم را به‌طور چشمگیری افزایش دهند(۱۰، ۱۱). یکی از ترکیبات گیاهی که در زمینه‌های مختلفی از جمله اثرات آنتی اکسیدانی اخیرا مورد توجه فراوانی قرار گرفته است آندروگرافولید می‌باشد. آندروگرافولید یک ترکیب دی‌ترپن دو حلقه‌ای است و موثرترین ماده خالص‌سازی شده از گیاه آندروگرافیس پانیکولاتا (در ایران معروف به نائین هاوندی) می‌باشد(۱۲). با توجه به اثرات بسیار قوی آنتی‌اکسیدانی آندروگرافولید، از این ترکیب گیاهی در طیف گسترده‌ای از مطالعات مربوط به تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن استفاده شده است(۱۲). هم‌چنین در بررسی اثرات این مشتق گیاهی روی بیان برخی از ژن‌ها، نتایج ارزنده‌ای به دست آمده است به‌طوری که آمبلی و همکاران نشان دادند که دوز ۵ میکرو مولار آندروگرافولید می‌تواند باعث مهار بیان ژن‌های NF-κB و STAT3 در کشت سلولی بافت دندانی شود(۱۳). هم‌چنین فورستیر و همکاران نشان دادند که دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن آندروگرافولید می‌تواند در مدل موشی سرطان پروستات، بیان ژن‌های دخیل در رشد، تکثیر و همانند سازی سرطان پروستات را کاهش دهد(۱۴). در این مطالعه، برای اولین بار تاثیر دو دوز ۳/۵ و ۷ میلی‌گرم آندروگرافولید به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی نر روی بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ مورد بررسی قرار گرفت. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر آندروگرافولید روی بیان کبدی آنزیم پاراکسوناز۲ بوده است.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی، با کد اخلاقی IR.ARUMS.REC.1394.22، که به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل رسیده است. با رعایت استانداردهای اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی، از موش‌های نر نژاد ویستار استفاده گردید. موش‌ها در قفس‌های پلاستیکی استاندارد مخصوص نگهداری موش‌ها، نگهداری شدند و آب و غذا کافی در دسترس موش‌ها قرار داده شد. محل نگهداری موش‌ها از نظر دما، رطوبت و نور در حد استاندارد تنظیم گردید و وزن تقریبی موش‌ها بین ۲۰۰-۱۵۰ گرم بوده است. جهت بررسی تاثیر آندروگرافولید بر روی بیان کبدی آنزیم

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:28 +0430 on Tuesday May 1st 2018

پاراکسوناز ۲، ۱۸ سر موش به ۳ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. یک گروه به‌عنوان گروه کنترل (دریافت‌کننده‌ی سرم فیزیولوژی)، گروه دوم به عنوان گروه دریافت‌کننده آندروگرافولید با دوز ۳/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن و گروه سوم به عنوان گروه دریافت کننده آندروگرافولید با دوز ۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن انتخاب شدند. انتخاب تعداد نمونه‌ها بر اساس کارهای مشابه انجام گرفت.

آندروگرافولید به صورت پودر خریداری شد. غلظت‌های ۳/۵ و ۷ میلی گرم آندروگرافولید به صورت محلول اتانولی تهیه گردید. آزمایش در ۶ روز، و تزریق به حجم یک میلی لیتر و به صورت داخل صفاقی به صورت روزانه، یک نوبت در صبح انجام گرفت. بعد از روز ششم موش‌ها بیهوش شده و از قلب موش‌ها خون‌گیری شد و بعد از شکافتن سینه، کبد جداسازی گردید. بلافاصله کبد با برش به قطعات کوچک تر در میکروتیوب‌های‌مخصوص در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شد. برای استخراج RNA تام از بافت کبدی از ترایزول (شرکت Thermo) استفاده گردید. حدود ۱۰۰۰ میلی‌گرم از بافت کبد از شرایط استریل برداشته و با استفاده از نیتروژن مایع کاملا هموژنیزه شد. بافت هموژنیزه شده داخل میکروتیوب RNase free منتقل شد و روی آن ۱ سی‌سی ترایزول اضافه گردید. برای جداسازی RNA از فازهای پروتئین و DNA، ۲۰۰ میکرو لیتر کلروفرم به داخل هر میکرو تیوب اضافه شد و برای رسوب RNA از ایزوپروپانول استفاده گردید. برای تعیین غلظت RNA استخراج شده و اطمینان از عدم آلودگی آن به DNA و پروتئین از دستگاه نانو دراپ (Thermo Fisher) استفاده شد. غلظت RNA به دست آمده در این مطالعه عددی بین ۵۰۰۰ – ۱۶۰۰ نانو گرم بر میکرو لیتر بوده است. برای اطمینان از استخراج RNA، محصول حاصل روی آگارز ۱/۲ درصد الکتروفورز گردید. جهت اطمینان از عدم آلودگی RNA تام حاصل با DNA، نمونه‌ی حاصل با آنزیم DNase I تیمار گردید. جهت انجام Real-time PCR ابتدا cDNA از mRNA استخراج شده و با استفاده از کیت (Cat. No. PR891620.) تولید شد. چرخه دمایی با استفاده از پروتکل سه مرحله‌ای انجام گرفت که در جدول شماره ۱ آورده شده است. هم‌چنین توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه و دمای اتصال آن‌ها در جدول شماره ۲ مشخص شده است.

داده ها بعد از جمع آوری با استفاده از نرم افزاری SPSS نسخه ۱۶ و روش آماری (ANOVA) یک طرفه تجزیه و تحلیل گردید و سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول شماره ۱: پروتکل دمایی سه مرحله ای برای ژن های GAPDH و پاراکسوناز ۲ (۱۵)

مراحل	دما (سانتی گراد)	زمان (ثانیه)	تعداد سیکل
Preincubation	۹۵	۶۰۰	۱
	۹۴	۳۰	
3Step Amplification	۶۰	۳۰	۴۰
	۷۲	۳۰	
	۹۵	۱۰	
Melting	۶۵	۶۰	۴۰
	۹۷	۱	
Cooling	۳۷	۳۰	۴۰

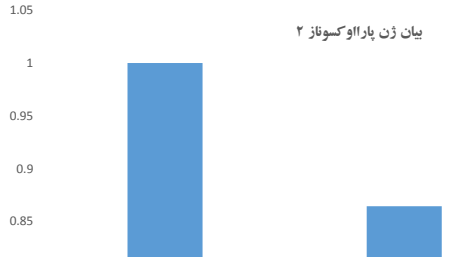
یافته ها

این مطالعه برای اولین بار نشان داد که تزریق آندروگرافولید با دوزهای ۳/۵ و ۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی نر باعث کاهش در بیان کبدی آنزیم پاراکسوناز ۲ نسبت به گروه کنترل می‌شود. میزان کاهش بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ نسبت به گروه کنترل در هر دو دوز ۷ و ۳/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تقریبا یکسان بود (تصویر شماره ۱). منحنی ذوب در گروه‌های مورد مطالعه برای ژن پاراکسوناز ۲ و GAPDH در تصویر شماره ۲ آمده است.

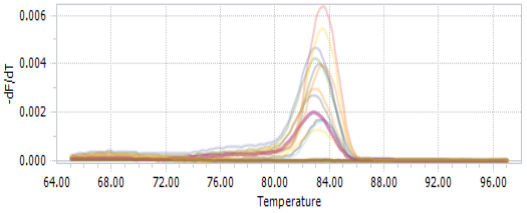
جدول شماره ۲: توالی پرایمر های مورد استفاده در این مطالعه و ویژگی آن ها (۱۵)

Gene	Forward primer (5' → 3')	Reverse primer (5' → 3')	Tm (°C)	Amplicon Size (bp)
Paraoxonase2	CTAACGGCCAGAAGCTCTTCG	GATGTACACTGTCGTCACCGAT	۶۰	۲۵۰
GAPDH	GTTACCAGGGCT	GGGTTTCCCGTT	۶۰	۵۰۰

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:28 +0430 on Tuesday May 1st 2018



تصویر شماره۱: میزان بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ در گروه های مورد مطالعه



تصویر شماره۲: منحنی ذوب در گروه‌های مورد مطالعه برای ژن‌های پاراکسوناز ۲ و GAPDH

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، تزریق آندروگرافولید با دوزهای ۳/۵ و ۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن موش صحرایی ویستار نر، باعث کاهش در بیان کبدی آنزیم پاراکسوناز ۲ نسبت به گروه کنترل می‌شود. یکی از گیاهانی که اخیرا در زمینه‌های مختلف مورد توجه فراوانی قرار گرفته است آندروگرافیس پانیکولاتا می‌باشد. این گیاه دارای ترکیبات مختلفی از قبیل دی‌ترپن، فلاونوئید و لاکتون است. موثرترین ماده خالص سازی شده از این گیاه آندروگرافولید می‌باشد که یک دی ترپن لاکتون است(۱۶). آندروگرافولید علاوه بر خواص ضد التهابی، کاهنده گلوکز و چربی خون بوده و دارای خواص ضد سرطانی و آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی می‌باشد(۱۷). مطالعات متعددی به بیان اثرات قوی آنتی‌اکسیدانی آندروگرافولید پرداخته‌اند که می‌توان به مطالعه داس و همکاران، و مطالعه واسو و همکاران اشاره کرد(۱۸،۱۶). آندروگرافولید علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی، روی بیان برخی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هم تاثیر دارد. در بررسی گوآن و همکاران در این زمینه، نشان دادند که آندروگرافولید با غلظت ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در موش‌های در معرض دود سیگار میزان بیان آنزیم کاتالاز را کاهش می‌دهد و روی بیان آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز تاثیری ندارد(۱۹). از طرف دیگر آنزیم پاراکسوناز ۲ یکی از آنزیم‌های مهم آنتی‌اکسیدانی درون سلولی می‌باشد که تحت شرایط استرس اکسیداتیو میزان بیان آن افزایش می‌یابد(۲).

در مطالعه روزنبلات و همکاران و هم‌چنین در مطالعه هایک و همکاران، نشان دادند که میزان بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ در شرایط استرس اکسیداتیو به عنوان یک پاسخ انتخابی سلولی برای کاهش بار اکسیداتیو، افزایش می‌یابد(۲۰،۸). در زمینه تاثیر عوامل مختلف روی بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ مطالعات متعددی انجام شده است. بوش و همکاران (ماکروفاژهای موش و مونوسیت‌های انسانی) و کوستا و همکاران (سلول‌های مغز موش) که به بررسی تاثیر کورستین روی میزان بیان پاراکسوناز ۲ پرداخته‌اند، نشان دادند کورستین میزان بیان پاراکسوناز ۲ را در این رده‌های سلولی افزایش می‌دهد(۲۲،۲۱). هم‌چنین مطالعه برخی از محققین نظیر شاینر و همکاران و آویرام و همکاران حاکی از آن است که آب انار یا قسمت‌های مختلف درخت انار می‌توانند بیان پاراکسوناز ۲ را در کشت سلولی ماکروفاژها افزایش دهند(۲۳،۱۰). فرناندز و همکاران نیز در سال ۲۰۱۲ با بررسی تاثیر عصاره گیاه یربامیت (یک گونه گیاهی سرشار از ترکیبات فنولی) در تنظیم بیان و فعالیت پاراکسوناز ۲ در افراد سالم، نشان دادند که عصاره گیاه یربامیت باعث افزایش بیان و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۲ در مونوسیت ها و ماکروفاژهای خون محیطی می‌شود و از استرس اکسیداتیو داخل سلولی جلوگیری می‌کند(۲۴). با توجه به این که مطالعات یاد شده مربوط به سایر عصاره‌های گیاهی می‌باشد و در آن‌ها از آندروگرافولید استفاده نگردیده است نمی‌توان گفت که یافته ما در این مورد متناقض با یافته این محققین بوده است. از طرف دیگر مطالعه ی گوآن و

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:28 +0430 on Tuesday May 1st 2018

همکاران همسو با این مطالعه می‌باشد که نشان داد آندروگرافولید میزان بیان آنزیم کاتالاز که جزء آنزیم‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن است را کاهش می‌دهد که می تواند نشانگر تاثیر متفاوت عصاره‌های گیاهی روی بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی باشد(۱۹). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد، آندروگرافولید میزان بیان آنزیم پاراکسوناز ۲ را کاهش می‌دهد و این می‌تواند یک نتیجه مهم در رابطه با اثرات آندروگرافولید روی بیان این آنزیم محسوب گردد. هم‌چنین آندروگرافولید با دوزهای ۳/۵ و ۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی ویستار نر باعث کاهش در بیان کبدی آنزیم پاراکسوناز۲ نسبت به گروه کنترل می‌شود.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از کلیه کسانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند کمال تشکر و قدر دانی را داریم.

References

1. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. J Biol Chem 2001; 276(48): 44444-44449.
2. Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG. Paraoxonases-1, -2 and-3: What are their functions? Chemico-biological Interactions 2016; 259(Pt B): 51-62.
3. Porntadavity S, Permpongapaiboon T, Sukketsiri W. Mini Review: Human Paraoxonase 2. EXCLI Journal 2010; 9: 159-172.
4. Shiner M, Fuhrman B, Aviram M. A biphasic U-shape effect of cellular oxidative stress on the macrophage anti-oxidant paraoxonase 2 (PON2) enzymatic Biochem Biophys Res Commun 2006; 349(3): 1094-1049.
5. Ng CJ, Hama SY, Bourquard N, Navab M, Reddy ST. Adenovirus mediated expression of human paraoxonase 2 protects against the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Mol Genet Metab 2006; 89(4): 368-373.
6. Porntadavity S, Permpongpaiboon T, Sukketsiri W. Mini Review: Human Paraoxonase 2. EXCLI Journal 2010; 9: 159-172.
7. Forte TM, Subbanagounder G, Berliner JA, Blanche PJ, Clermont AO, Jia Z, et al. Altered activities of anti-atherogenic enzymes LCAT, paraoxonase, and platelet-activating factor acetylhydrolase in atherosclerosis-susceptible mice. J lipid Res 2002; 43(3): 477-485.
8. Hayek T, Kaplan M, Kerry R, Aviram M. Macrophage NADPH oxidase activation, impaired cholesterol fluxes, and increased cholesterol biosynthesis in diabetic mice: a stimulatory role for D-glucose. Atherosclerosis 2007; 195(2): 277-286.
9. Rosenblat M, Coleman R, Reddy ST, Aviram M. Paraoxonase 2 attenuates macrophage triglyceride accumulation via inhibition of diacylglycerol acyltransferase 1. J lipid Res 2009; 50(5): 870-879.
10. Shiner M, Fuhrman B, Aviram M. Macrophage paraoxonase 2 (PON2) expression is up-regulated by pomegranate juice phenolic anti-oxidants via PPARγ and AP-1 pathway activation. Atherosclerosis 2007; 195(2): 313-321.
11. Costa LG, Garrick JM, Roquè PJ, Pellacani C. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: counteracting oxidative stress and more. Oxid Med Cell longev 2016; 2016.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:28 +0430 on Tuesday May 1st 2018

12. Nyeem MAB, Mannan MA, Nuruzzaman M, Kamrujjaman K, Das SK. Indigenous king of bitter (Andrographis paniculata): A review. Journal of Medicinal Plants 2017; 5(2): 318-324.
13. Ambili R, Janam P, Saneesh Babu PS, Prasad M, Vinod D, Anil Kumar PA, et al. An ex vivo evaluation of the efficacy of andrographolide in modulating differential expression of transcription factors and target genes in periodontal Diseases. J Ethnopharmacol 2017; 196: 160-167.
14. Forestier-Roman IS, Sánchez M, Rohena K, Ortiz-Zuazaga H, Martínez-Ferrer M. Microarray and Pathway Analysis of Prostate Cancer Tumors Treated with Andrographolide. The FASEB Journal 2017; 31(Suppl 1): 766-712.
15. Shen H, Robertson LW, Ludewig G. Regulatory effects of dioxin-like and non-dioxin-like PCBs and other AhR ligands on the antioxidant enzymes paraoxonase 1/2/3. Environ Sci Pollut Res 2016; 23(3): 2108-2118.
16. Das S, Pradhan GK, Das S, Nath D, Saha KD. Enhanced protective activity of nano formulated andrographolide against arsenic induced liver damage. Chem Biol Interact 2015; 242: 281-289.
17. Tripathi P, Singh A. Indigenous Asian Plants against Cancer: A Comprehensive Review. International Journal of Plant Research 2015; 5(4): 80-86.
18. Vasu S, Palaniyappan V, Badami S. A novel microwave-assisted extraction for the isolation of andrographolide from Andrographis paniculata and its in vitro antioxidant activity. Nat Prod Res 2010; 24(16): 1560-1567.
19. Guan SP, Tee W, Ng DS, Chan TK, Peh HY, Ho WE, et al. Andrographolide protects against cigarette smokeinduced oxidative lung injury via augmentation of Nrf2 activity. Br J Pharmacol 2013; 168(7):1707-1718.
20. Rosenblat M, Hayek T, Hussein K, Aviram M. Decreased macrophage paraoxonase 2 expression in patients with hypercholesterolemia is the result of their increased cellular cholesterol content: effect of atorvastatin therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24(1): 175-180.
21. Boesch-Saadatmandi C, Pospissil RT, Graeser A-C, Canali R, Boomgaarden I, Doering F, et al. Effect of quercetin on paraoxonase 2 levels in RAW264. 7 macrophages and in human monocytes—role of quercetin metabolism. Int J Mol Sci 2009; 10(9): 4168-4177.
22. Costa LG, Tait L, De Laat R, Dao K, Giordano G, Pellacani C, et al. Modulation of paraoxonase 2 (PON2) in mouse brain by the polyphenol quercetin: a mechanism of neuroprotection? Neurochem Res 2013; 38(9): 1809-1818.
23. Aviram M, Volkova N, Coleman R, Dreher M, Reddy MK, Ferreira D, et al. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient (E0) mice and in vitro in cultured macrophages and lipoproteins. J Agric Food Chem 2008; 56(3): 1148-1157.
24. Fernandes ES, Machado Mde, Becker AM, de Andrade F, Maraschin M, da Silva EL. Yerba mate (Ilex paraguariensis) enhances the gene modulation and activity of paraoxonase-2: In vitro and in vivo studies. Nutrition 2012; 28(11): 1157-1164.