

اثرات بیوشیمیایی عصاره الکلی برگ زیتون در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده

محمد رضا نصیرزاده^{۱*}، جعفر رحمانی کهنموئی^۲

۱- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۲- استادیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir

(دریافت مقاله: ۹۶/۲/۲۰ پذیرش نهایی: ۹۷/۸/۱۹)

چکیده

نبود استروژن در زنان یائسه و حیوانات اواریکتومی شده موجب اختلالات متابولیسم لیپیدی، افزایش وزن و تجمع چربی در بافت‌های غیرچربی از جمله کبد می‌شود. از طرف دیگر درمان با استروژن جایگزین، ممکن است باعث عوارضی از قبیل سرطان پستان گردد. برگ زیتون منبع قابل ملاحظه‌ای از ترکیبات فعال فنلی است که این ترکیبات ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و پاک‌کنندگی رادیکالی مناسبی دارند. هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات عصاره برگ زیتون بر سطح سرمی آنزیم‌های کبدی، لیپید و لیپوپروتئین‌ها و شاخص آترواسکلروزیس بود. بدین منظور ۲۱ سر موش صحرایی ماده و بیستار به‌طور تصادفی به ۳ گروه برابر تقسیم شدند. (۱) گروه کنترل شامل موش‌های سالم دست نخورده، (۲) گروه اواریکتومی شده شامل موش‌هایی که تخمدان‌شان به‌روش جراحی برداشت شد و (۳) گروه تیمار شامل موش‌هایی که عصاره برگ زیتون را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به‌مدت ۸ هفته از طریق گاوژ و به‌صورت محلول در آب آشامیدنی دریافت کردند. در پایان دوره مطالعه، سطح سرمی پروفایل چربی و آنزیم‌های کبدی اندازه‌گیری شد. در گروه اواریکتومی شده وزن بدن نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p=0/000$). همچنین اواریکتومی باعث افزایش معنی‌دار آنزیم‌های کبدی و پروفایل چربی سرم نسبت به گروه کنترل گردید ($p=0/03$). این مطالعه نشان داد که تجویز خوراکی عصاره برگ زیتون به‌مدت ۸ هفته به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن از افزایش سطح سرمی پروفایل چربی، آنزیم‌های کبدی و شاخص آترواسکلروزیس در موش صحرایی اواریکتومی شده جلوگیری می‌کند.

کلیدواژه‌ها: عصاره برگ زیتون، اثرات بیوشیمیایی، اواریکتومی، موش صحرایی.

Biochemical effects of olive leaf extract in ovariectomized rats

Nasirzadeh, M.R.^{1*}, Rahmani Kahnamoeei, J.²

1- Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

*Corresponding author's email: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir

(Received: 2017/5/10 Accepted: 2018/11/10)

Abstract

Estrogen depletion in postmenopausal women and ovariectomized animals causes abnormalities in lipid metabolism, weight gain and fat accumulation in non-adipose tissues such as liver. On the other hand, estrogen replacement therapy may cause side effects including breast cancer. Olive leaf is a significant source of bioactive phenolic compounds with antioxidant, anti-inflammatory and radical scavenging capacity. The purpose of this study was to evaluate the effects of Olive Leaf Extract (OLE) on liver enzymes, serum lipid profile and atherogenic index. For this purpose, 21 female Wistar rats were randomly allocated into 3 groups: 1- control (intact animals), 2- ovariectomized: OVX (ovaries removed by surgery) and 3- treatment group (OVX+received OLE) Which received 100 mg/kg OLE in 0.5 ml drinking water using gavage for 8 weeks. At the end of the treatment, levels of liver enzymes and serum lipid profiles were measured. Body weight was increased significantly in OVX group in comparison to control group ($p<0.05$). Also, Ovariectomy significantly increased liver enzymes, lipids and lipoproteins in comparison to control group ($p<0.05$). This study showed that oral administration of 100 mg/kg/day of OLE for 8 weeks can prevent increase of lipid profile, liver enzymes and atherogenic index in serum of ovariectomized rats.

Keywords: Olive leaf extract, Lipid profile, Ovariectomy, Liver enzymes, Rat.

Conflict of interest: None declared.

مقدمه

معمول بررسی اثرات فقدان استروژن در مدل حیوانی است. فقدان استروژن با افزایش دریافت غذا و وزن بدن همراه است (Lucas *et al.*, 2006). با حذف استروژن در دوران یائسگی عوارضی از قبیل افزایش وزن، اختلال در متابولیسم چربی‌ها و استرس اکسیداتیو دیده می‌شود. همچنین مطالعه‌ای نشان داده که اواریکتومی در حیوانات استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی ایجاد می‌کند (Monuz-Castanda *et al.*, 2006). لذا، زنان در دوران یائسگی اقدام به هورمون درمانی می‌کنند اما با توجه به عوارض جانبی آن استفاده از استروژن باید با احتیاط انجام پذیرد و هنوز نسبت خطر به فایده این شیوه درمانی قابل بحث است (Nasirzadeh *et al.*, 2011). به خوبی مشخص شده که افزایش آنزیم‌های آسپارتات آمینوترانسفراز (aspartate aminotransferase)، آلانین آمینوترانسفراز (alanine aminotransferase) و لاکتات دهیدروژناز (lactate dehydrogenase) نشانگر آسیب بافتی به‌ویژه آسیب سلول‌های کبد می‌باشد (Al-Majed *et al.*, 2006). افزایش شاخص‌های سرمی عملکرد کبد می‌تواند یک روند ثانویه باشد، بدین معنی که به‌دنبال اواریکتومی و پراکسیداسیون چربی غشاء هیاتوسیت‌ها، تراوش آنزیم‌های مذکور از بافت کبد افزایش می‌یابد (Salim *et al.*, 2013). به‌همین دلیل، در سال‌های اخیر در بین مردم مقبولیت درمان غیردارویی افزایش یافته است که این امر منجر به استفاده از فراورده‌های گیاهی شده که عوارض جانبی کمتری دارند. معمول‌ترین ترکیبات فعال موجود در میوه‌ها، سبزیجات و گیاهان دارویی ترکیبات فنلی، نیتروژنی، ویتامین‌ها، ترپنوئیدها (کاروتنوئیدها و تری‌ترپن‌ها) و آلکالوئیدها هستند که برخی از آن‌ها

یائسگی اغلب با افزایش وزن و ناهنجاری در متابولیسم چربی همراه است. نبود استروژن در زنان یائسه خطر بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد. یکی از دلایل مهم این موضوع می‌تواند میزان بالای چربی احشایی و مقاومت انسولینی باشد (Babaei *et al.*, 2010). استروژن از طریق القای تولید کبدی لیپوپروتئین با دانسیته خیلی پائین و افزایش کاتابولیسم لیپوپروتئین با دانسیته پائین بر متابولیسم آن‌ها موثر است (Oh *et al.*, 2007). طی مطالعه‌ای نشان داده شده است که اواریکتومی باعث افزایش لیپید و لیپوپروتئین‌های سرم می‌شود، درحالی‌که درمان ترکیبی با ایزوفلاون و ورزش باعث اثرات مفیدی بر کنترل وزن و پروفایل چربی می‌گردد (Oh *et al.*, 2007). افزایش کلسترول خون و به‌ویژه افزایش لیپوپروتئین با دانسیته پائین که فاکتور خطر مهمی در تکامل و پیشرفت تصلب شرایین است، به‌دنبال یائسگی در زنان دیده می‌شود (Tavafi *et al.*, 2012). مشخص شده که ویتامین E قادر است از تغییرات لیپیدهای سرم در موش‌های صحرایی اواریکتومی‌شده جلوگیری کند (Lucas *et al.*, 2006). طی تحقیقی که در سال ۲۰۱۵ روی موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب انجام گرفت، دریافتند که عصاره برگ زیتون قادر است سطوح افزایش‌یافته کلسترول را کاهش دهد. همچنین مشخص شده است که کاهش غلظت لیپوپروتئین با دانسیته پائین و افزایش غلظت لیپوپروتئین با دانسیته بالا می‌تواند حرکت کلسترول را از بافت‌های محیطی به کبد افزایش داده و در نتیجه کاتابولیسم و دفع آن را تسریع کند (Olmez *et al.*, 2015). اواریکتومی در موش صحرایی روش

مواد و روش‌ها

- جمع‌آوری و آماده‌سازی گیاه مورد آزمایش: پس از جمع‌آوری برگ‌های گیاه زیتون (*Olea europaea* L.) در فصل تابستان از باغات شمال ایران و تأیید گیاه‌شناسی آن توسط گروه علوم باغبانی دانشکده کشاورزی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، برگ‌ها در سایه خشک گردیدند. جهت تهیه عصاره در آزمایشگاه مواد غذایی دانشکده دامپزشکی واحد تبریز، ۲۰۰ گرم برگ زیتون تازه، آسیاب گشته و به صورت پودر درآمد. سپس با استفاده از اتانول ۸۰ درصد عصاره‌گیری انجام گرفت. پس از تبخیر حلال با استفاده از دستگاه روتاری اوپراتور (مدل R3-100، استوارت-انگلستان) باقی‌مانده به‌عنوان عصاره استفاده شد (Tavafi et al., 2012).

- طرح آزمایش: در این مطالعه تجربی مداخله‌ای تعداد ۲۱ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن 20 ± 20 گرم به‌صورت تصادفی انتخاب و به ۳ گروه برابر تقسیم شدند. موش‌های صحرایی هر ۳ گروه از مرکز پرورش حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز تهیه و در آن مرکز در شرایط یکسان و با دسترسی آزاد به آب و غذا و در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سلسیوس و چرخه نوری ۱۲/۱۲ روشنایی- تاریکی نگهداری شدند. موش‌های مورد آزمایش در ۳ گروه به‌شرح زیر تقسیم شدند:

- ۱) گروه کنترل شامل موش‌های سالم دست‌نخورده بود.
- ۲) گروه اواریکتومی شامل موش‌هایی بود که با انجام برش در ناحیه تهیگاه دو طرف تخمدان‌های راست و چپ آن‌ها برداشته شد.

فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی دارند. آنتی‌اکسیدان‌ها در حیات انسان نقش مهم و اساسی ایفا می‌کنند، به‌طوری‌که مصرف آن‌ها با کاهش خطر بیماری‌های قلبی، دیابت و دیگر بیماری‌های مرتبط با پیری از قبیل سرطان همراه است (Ozlem et al., 2013).

برگ زیتون یک منبع قابل ملاحظه از ترکیبات فنلی است که به لحاظ بیولوژیکی فعال هستند و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و قدرت پاک‌کنندگی رادیکالی بهتری دارند (Omar, 2010a). هیدروکسی تیروزول، ترکیب فنلی موجود در میوه و برگ زیتون می‌باشد که اخیراً شناخته شده و در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، تصلب شرائین، التهابات، فشارخون و دیابت اثرات مفیدی دارد (Nan et al., 2014). تمامی این علائم به‌طور معمول در زنان یائسه دیده می‌شوند. همچنین ترکیبات فنلی مشتق از برگ زیتون با داشتن مقادیر قابل توجهی از اولئوروپین (oleuropein) از اکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها نیز جلوگیری می‌کند (Omar, 2010).

از برگ درخت زیتون به‌عنوان داروی شفابخش سنتی در کشورهای اروپایی و مدیترانه‌ای استفاده می‌شود و در رژیم غذایی به‌صورت عصاره و چای گیاهی قابل مصرف است. لذا براین اساس در مطالعه حاضر، چنین فرض شد که احتمالاً عصاره برگ زیتون با داشتن ترکیبات فنلی بتواند بر اختلالات چربی خون ناشی از فقدان استروژن در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده موثر باشد.

- تحلیل آماری داده‌ها: داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی دانکن (Duncan) تجزیه و تحلیل گردید. سطح معنی داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در انتهای دوره آزمایش وزن حیوانات اواریکتومی شده در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری ($p = 0/03$) افزایش یافت. همچنین بین گروه تیمار و گروه اواریکتومی شده از این نظر تفاوت معنی داری ($p = 0/55$) وجود نداشت (جدول ۱).

در مقایسه میانگین غلظت سرمی تری گلیسیرید، لیپوپروتئین با دانسیته پائین و لیپوپروتئین با دانسیته بالا بین گروه کنترل با گروه اواریکتومی شده و همچنین بین گروه تیمار با گروه اواریکتومی شده تفاوت معنی داری ($p = 0/000$) وجود داشت (جدول ۱).

در مقایسه میانگین غلظت سرمی کلسترول بین گروه کنترل با گروه اواریکتومی شده تفاوت معنی دار ($p = 0/000$) وجود داشت. بین گروه کنترل و گروه تیمار از این نظر اختلاف معنی داری ($p = 1$) برآورد نگردید (جدول ۱).

در مقایسه میانگین غلظت سرمی لیپوپروتئین با دانسیته خیلی پائین بین گروه کنترل با گروه اواریکتومی شده اختلاف معنی دار ($p = 0/035$) وجود داشت، در حالی که بین گروه اواریکتومی شده با گروه تیمار از این نظر تفاوت معنی داری ($p = 0/19$) برآورد نشد. در مقایسه میانگین غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی ALT و AST بین گروه کنترل با گروه اواریکتومی شده

گروه تیمار شامل موش‌هایی بود که با انجام برش در ناحیه تهیگاه دو طرف تخمدان‌های راست و چپ آن‌ها برداشته شد و نیز عصاره برگ زیتون هم دریافت کردند. حیوانات گروه تیمار دو هفته پس از اواریکتومی عصاره برگ زیتون را به مدت ۸ هفته و به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن از راه خوراکی و از طریق گاوآذ دریافت کردند (Mohagheghi et al., 2011). حیوانات گروه‌های کنترل و اواریکتومی نیز، هم حجم عصاره (۰/۵ میلی لیتر) سرم فیزیولوژی از طریق گاوآذ دریافت کردند. جهت ایجاد بیهوشی از داروهای بیهوشی کتامین (Rotexmedica, Germany) به میزان ۴۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین (Alfasan, Holland) به میزان ۱۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن و به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده گردید (Nasirzadeh et al., 2011).

در ابتدا و نیز در پایان دوره تجویز عصاره، وزن حیوانات اندازه گیری شد. سپس تحت بیهوشی خفیف با اتر آسان کشی انجام گرفته و نمونه خون اخذ و برای جداسازی سرم از سانتریفیوژ با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه (مدل ۳۴۸۰ یونیورسال بهداد-ایران) استفاده گردید. سطح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته پائین، لیپوپروتئین با دانسیته بالا و لیپوپروتئین با دانسیته خیلی پائین و نیز آنزیم‌های کبدی ALT و AST با استفاده از کیت‌های استاندارد شرکت پارس آزمون (تهران-ایران) اندازه گیری شد. شاخص آترواسکلروزیس با استفاده از معادله ایکویچی محاسبه گردید (Ahmadvand et al., 2014).

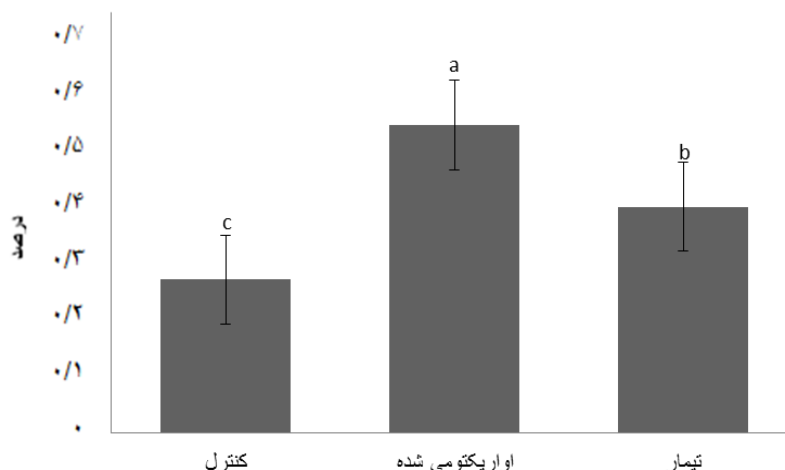
و همچنین بین گروه تیمار با گروه اواریکتومی شده تفاوت معنی‌دار ($p=0/000$) برآورد گردید (جدول ۱). مقایسه نتایج مربوط به شاخص آتروژنیک نشان داد که در گروه اواریکتومی شده این شاخص به‌طور معنی‌داری ($p=0/000$) کاهش یافته است (نمودار ۱).

جدول ۱- میانگین وزن و غلظت سرمی لیپید، لیپوپروتئین‌ها و آنزیم‌های کبدی در موش‌های گروه‌های مختلف مورد مطالعه (mean±SEM).

گروه‌ها	کنترل	اواریکتومی شده	تیمار
وزن ابتدای دوره (گرم)	۱۹۲/۳±۴۲/۰۳۸۳ ^a	۱۹۸/۸±۱۴/۶۳۳۹ ^a	۱۹۷/۶±۷۱/۲۰۵۷ ^a
وزن انتهای دوره (گرم)	۲۰۱/۸±۱۶/۱۹۲۳ ^b	۲۴۱/۱۳±۳۴/۱۶۱۷ ^a	۲۲۵/۲±۸۲/۶۲۱۸ ^{ab}
تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۲±۹۵/۳۷۰۵ ^c	۱۳۷/۱±۸۵/۲۸۰۴ ^a	۱۱۱/۳±۵۷/۵۶۴۸ ^b
کلسترول (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۱۰۳/۲±۲۸/۲۸۵۷ ^b	۱±۱۱۷/۹۱۴۹ ^a	۹۹/۲±۷۱/۰۰۸۵ ^b
لیپوپروتئین با دانسیته پائین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۳۳/۰±۷۶/۸۱۶۵ ^c	۴۶/۰±۱۴/۸۵۷۱ ^a	۱±۴۱/۶۹۰۳ ^b
لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۵۲/۰±۴۲/۸۶۸۹ ^a	۴۱/۱±۸۹/۳۱۲۰ ^c	۴۶/۱±۱۸/۲۵۷۴ ^b
لیپوپروتئین با دانسیته خیلی پائین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۲۰/۱±۰۵/۰۰۰۷ ^b	۲۴/۰±۰۱/۹۷۸۱ ^a	۲۱/۰±۹۲/۶۴۷۰ ^{ab}
آلانین آمینوترانسفراز (واحد/لیتر)	۸۵/۱±۵۷/۵۲۵۳ ^c	۹۶/۱±۹۲/۱۸۷۴ ^a	۹۱/۱±۴۲/۲۸۸۴ ^b
آسپارات آمینوترانسفراز (واحد/لیتر)	۲±۱۶۳/۶۷۲۶ ^c	۱۸۶/۲±۷۱/۰۸۹۸ ^a	۱۷۵/۱±۸۵/۳۵۲۷ ^b

abc: حروف غیرمشابه در هر ردیف نشانگر اختلاف معنی‌دار است ($p<0/05$).

log (TG/HDL)



نمودار ۱- شاخص آترواسکلروزیس در حیوانات گروه‌های مختلف مورد مطالعه.

abc: حروف غیرمشابه نشانگر اختلاف معنی‌دار است ($p<0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر، مطابق با مطالعات قبلی (Salim *et al.*, 2013)، مشاهده گردید که عمل اواریکتومی در موش‌های صحرایی، باعث افزایش وزن بدن می‌شود. چنانچه وزن حیوانات گروه اواریکتومی‌شده در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. در توجیه این اثر عقیده بر این است که استروژن تنظیم‌کننده مهم رسوب بافت چربی در حیوانات اواریکتومی‌شده می‌باشد. به‌نظر می‌رسد که تاثیر استروژن بر متابولیسم چربی از طریق مکانیسم‌های مرکزی اثر بیشتری بر افزایش بافت چربی نسبت به افزایش دریافت غذا دارد. در مطالعه صورت گرفته توسط بابایی و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داده شده است که استروژن پائین در حیوانات اواریکتومی‌شده عامل افزایش وزن است، زیرا استروژن در سلول‌های بافت چربی محرک لیپولیز می‌باشد (Babaei *et al.*, 2010). همچنین برخی مطالعات در مورد حیوانات اواریکتومی‌شده، افزایش تری‌گلیسیرید، کلسترول تام و لیپوپروتئین با دانسیته پائین را همراه با کاهش لیپوپروتئین با دانسیته بالا گزارش کرده‌اند (Omar, 2010b). اما در مقابل، مطالعاتی هم نشان داده‌اند که در حیوانات اواریکتومی‌شده با وجود افزایش کلسترول تام و نیز لیپوپروتئین با دانسیته پائین، هیچ تغییری در سطوح تری‌گلیسیرید دیده نمی‌شود (Salim *et al.*, 2013). این تفاوت در نتایج شاید به‌دلیل طول دوره تیمار یا دز مصرفی ماده مورد نظر باشد. علاوه بر این، گزارش شده است که لیپوپروتئین با دانسیته پائین اکسیدشده به‌دلیل این‌که سیتوتوکسیک، کموتاکتیک و کمواستاتیک است، می‌تواند در پیشرفت تصلب شریانی

اهمیت داشته باشد. مهار تشکیل لیپوپروتئین با دانسیته پائین اکسیدشده و کاهش سطح تری‌گلیسیرید، کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پائین موجب کاهش آسیب آرترواسکلروزیس می‌شود. ترکیبات فنلی موجود در منابع مختلف از اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پائین جلوگیری می‌کنند و در شرایط درون‌تنی فعالیت پایین‌آورندگی چربی‌ها را نشان می‌دهند (Jemai *et al.*, 2008).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطوح سرمی تری‌گلیسیرید و لیپوپروتئین با دانسیته پائین در گروه اواریکتومی‌شده در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین سطوح سرمی لیپوپروتئین با دانسیته بالا در گروه اواریکتومی‌شده در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است. اما بابایی و همکاران طی مطالعه‌ای گزارش کرده‌اند که روغن کنجد بر پروفایل چربی حیوانات اواریکتومی‌شده در مقایسه با گروه کنترل جراحی اثر معنی‌داری نداشته است (Babaei *et al.*, 2010). همچنین نتایج مطالعه حاضر مشخص کرد که تجویز خوراکی عصاره برگ زیتون با دز ۱۰۰ mg/kg به مدت ۸ هفته، سطوح سرمی تری‌گلیسیرید، کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پائین را در موش‌های صحرایی اواریکتومی‌شده به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر، مقدم و همکاران در سال ۲۰۱۳ طی مطالعه‌ای نشان داده‌اند که مصرف خوراکی عصاره برگ زیتون به مدت ۶ هفته در حیوانات دیابتی‌شده می‌تواند سطح سرمی تری‌گلیسیرید، کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پائین را کاهش دهد (Ghosian moghaddam *et al.*, 2013). تجمع چربی و

پراکسیداسیون غشا هپاتوسیت‌ها به‌دنبال اواریکتومی باشد، که نتیجه آن تراوش ALT، AST و ALP از بافت کبد است (Salim et al., 2013).

تاثیر اختلالات متابولیسم ناشی از اواریکتومی بر بافت کبد از مشکلات بالینی قابل توجه می‌باشد، زیرا این اختلالات ممکن است وضعیت بیماری‌های کبدی از جمله کبدچرب غیرالکلی و هپاتیت غیرالکلی را از طریق تولید رادیکال‌های آزاد بدتر کند (Vukovic et al., 2014). در زنان مبتلا به سرطان سینه که با تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن) درمان می‌شوند افزایش تجمع چربی داخل شکمی و شیوع بیماری‌های کبدی دیده می‌شود (Rodrigues et al., 2013).

افزایش سطح سرمی کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته پائین و تری‌گلیسیرید و نیز کاهش سرمی لیپوپروتئین با دانسیته پائین همگی با افزایش خطر تصلب شرائین و بیماری‌های کرونر قلب مرتبط هستند (Munoz-Castaneda et al., 2006). یکی از عوارض دوران یائسگی در زنان افزایش بیماری‌های قلبی-عروقی است. مطابق نتایج مطالعه حاضر سطح سرمی پروفایل چربی در حیوانات اواریکتومی‌شده به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. نتایج سنجش شاخص آترواسکلروزیس در گروه‌های مورد مطالعه نیز نشان داد که اواریکتومی باعث افزایش معنی‌دار این شاخص نسبت به گروه کنترل می‌گردد. همچنین مشخص گردید که تجویز عصاره برگ زیتون توانسته است به‌طور معنی‌داری شاخص آترواسکلروزیس را در مقایسه با گروه اواریکتومی کاهش دهد. این نتایج با یافته‌های مطالعه صورت‌گرفته توسط احمدوند و همکاران در سال ۲۰۱۴ که اثرات اولئوروپین را در موش‌های

آسیدهای چرب آزاد اضافی در بافت‌های غیرچربی از قبیل کبد، کلیه، قلب، عضلات اسکلتی و عروق خونی به‌طور عمده موجب اختلال در عملکرد آن‌ها، سوء فعالیت سلولی و مرگ سلولی به‌دلیل مسمومیت با چربی (lipotoxicity) می‌شود. ثابت شده است که لیپوتوکسیسیتی موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های بافتی به‌دلیل نکروز سلولی و در نتیجه تراوش آنزیم‌ها می‌گردد (Olawaju et al., 2009).

نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که اواریکتومی موجب افزایش معنی‌دار آنزیم‌های کبدی ALT و AST در مقایسه با گروه کنترل شده است. همچنین مشخص شد که تیمار حیوانات اواریکتومی‌شده با عصاره برگ زیتون توانسته است میزان سرمی این آنزیم‌ها را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه اواریکتومی‌شده کاهش دهد. نشان داده شده است که در حیواناتی که با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شده‌اند، میزان آنزیم‌های ALT، AST و LDH افزایش می‌یابد. این افزایش نشانگر مرگ سلولی است که می‌تواند در اثر رسوب بیش از حد چربی در سلول حاصل شود (Olawaju et al., 2009). موافق با نتایج تحقیق حاضر، مطالعه انجام‌گرفته توسط سلیم و همکاران در سال ۲۰۱۳، نشان داده است که در حیوانات اواریکتومی‌شده در مقایسه با گروه کنترل جراحی سطح سرمی آنزیم‌های کبدی ALT، AST و آلکالین فسفاتاز (alkaline phosphatase; ALP) به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. این مطالعه اثرات تیموکینین (thymoquinine) را به‌مدت ۸ هفته در موش‌های صحرائی اواریکتومی‌شده بررسی کرده است. در این مطالعه گزارش شده که افزایش مشاهده‌شده در شاخص‌های سرمی فعالیت کبدی ممکن است ناشی از

حصول نتایج مثبت، بررسی‌های بیشتری بر اجزاء موثر موجود در عصاره برگ زیتون ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

این پژوهش به صورت مستقل و مطابق مجوز معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به انجام رسیده است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

صحرایی دیابتی‌شده بررسی کرده است، همخوانی دارد (Ahmadvand *et al.*, 2014).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مصرف خوراکی عصاره برگ زیتون با دز ۱۰۰ mg/Kg به مدت ۸ هفته می‌تواند از افزایش سطح سرمی پروفایل چربی، شاخص تصلب شرائین و آنزیم‌های کبدی در موش‌های صحرایی اواریکتومی‌شده جلوگیری کند. مسلم است که یائسگی با افزایش وزن و چاقی همراه بوده و می‌تواند به آسیب کبدی، تصلب شرائین و بیماری‌های قلبی منجر شود. در هر صورت با توجه به

منابع

- Ahmadvand, H., Noori, A., Ghasemi Dehnoo, M., Bagheri, S. and Cheraghi, R. (2014). Hypoglycemic, hypolipidemic and antiatherogenic effects of oleuropein in alloxan-induced Type 1 diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease, Supple 1*: 421-425.
- Al-Majed, A.A., Al-Omar, F.A. and Nagi, M.N. (2006). Neuroprotective effects of Thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology, 543(1-3)*: 40-47.
- Babaei, P., Mehdizadeh, R., MoeinAnsar, M. and Damirchi, A. (2010). Effects of ovariectomy and estrogen replacement therapy on visceral adipose tissue and serum adiponectin levels in rats. *Menopause International, 16*: 100-104.
- Ghosian Moghaddam, M.H., Masomi, Y. and Razavian, M. (2013). The effect of oral consumption of olive leaves on serum glucose level and lipid profile of diabetic rats. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology, 1(2)*: 39-44.
- Jemai, H., Fki, I., Bouaziz, M, Bouallagui, Z., ELFeki, A. and Isoda, H. (2008). Lipid-Lowering and Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Its Triacetylated Derivative Recovered from Olive Tree Leaves in Cholesterol-Fed Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 56(8)*: 2630-2636.
- Lucas, E.A., Chen, T.Y., Chai, S.C., Devareddy, L., Juma, S., Wei, C.I., *et al.* (2006). Effect of vitamin E on lipid parameters in ovariectomized rats. *Journal of Medicinal Food, 9(1)*: 77-83.
- Mohagheghi, F., Bigdeli, M.R., Rasouljan, B., Hashemi, P. and Pour, M.R. (2011). The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood-brain barrier permeability and brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia. *Phytomedicine, 18(2-3)*: 170-175.
- Muñoz-Castañeda, J.R., Muntané, J., Herencia, C., Muñoz, M.C., Bujalance, I., Montilla, P., *et al.* (2006). Ovariectomy exacerbates oxidative stress and cardiopathy induced by Adriamycin. *Gynecology Endocrinology, 22(2)*: 74-79.

- Nasirzadeh, M.R., Khayat Nouri, M.H., Nourazar, A.R. and Rahmani, J. (2011). Effect of metabolic soy extract on serum levels of lipid and lipoproteins in ovariectomized rats. *Feyz*, 15(2): 91-7. [In Persian]
- Nan, J.N., Ververis, K., Bollu, S., Rodd. A.L., Swarup, O. and Karagiannis, T.C. (2014). Biological effects of the olive polyphenol, hydroxytyrosol: An extra view from genome-wide transcriptome analysis. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 17(1): 62-69.
- Omar, S.H. (2010a). Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientia Pharmaceutica*, 78(2): 133-154.
- Omar, S.H. (2010b). Cardio protective and neuroprotective roles of oleuropein in olive. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(3): 111-121.
- Oh, H.Y., Lim, S., Lee, J.M., Kim, D.Y., Ann, E.S. and Yoon, S. (2007). A combination of soy isoflavone supplementation and exercise improves lipid profiles and protects antioxidant defense-systems against exercise-induced oxidative stress in ovariectomized rats. *BioFactors*, 29(4): 175-185.
- Olarewaju, M.O., Onyeneke, E.C., Godwin, C.O. and Eidangbe, G.O. (2009). Effects of soy protein on selected enzymes in tissues of rats fed a cholesterol diet. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 1(9): 400-406.
- Olmez, E., Vural, K., Gok, S., Ozturk, Z., Kayalar, H., Ayhan, S., *et al.* (2015). Olive leaf extract improves the atherogenic lipid profile in rats fed a high cholesterol diet. *Phytotherapy Research*, 10.1002/ptr.5445.
- Özlem, S., Aslan, T. and Tülay, A.Ç. (2013). Antioxidant, cytotoxic and apoptotic activities of extracts from medicinal plant *Euphorbia platyphyllos*L. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(19): 1293-1304.
- Rodrigues, M.F., Stotzer, U.S., Domingos, M.M., Deminice, R., Shiguemoto, G.E., Tomaz, L.M., *et al.* (2013). Effects of ovariectomy and resistance training on oxidative stress markers in the rat liver. *Clinics*, 68(9): 1247-1254.
- Salim, S.A. (2013). Thymoquinone Treatment Alleviate Ovariectomy-Induced Hepatic Oxidative Damage in Rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(6): 126-131.
- Shinoda, M., Latour, M.G. and Lavoie, J.M. (2002). Effects of physical training on body composition and organ weights in ovariectomized and hyperstrogonic rats. *International Journal of Obesity*, 26(3): 335-343.
- Tavafi, M., Ahmadvand, H. and Toolabi, P. (2012). Inhibitory Effect of Olive Leaf Extract on Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 6(1): 25-32.
- Vuković, R., Blažetić, S., Oršolić, I.H.M., Vari, S.G., Gajdoš, M. (2014). Impact of ovariectomy, high fat diet, and lifestyle modifications on oxidative/antioxidative status in the rat liver. *Croatian Medical Journal*, 55(3): 218-227.

Biochemical effects of olive leaf extract in ovariectomized rats

Nasirzadeh, M.R.^{1*}, Rahmani Kahnamoeei, J.²

1 Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

2 Assistant Professor, Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

*Corresponding author's email: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir

(Received: 2017/5/10 Accepted: 2018/11/10)

Abstract

Estrogen depletion in postmenopausal women and ovariectomized animals causes abnormalities in lipid metabolism, weight gain and fat accumulation in non-adipose tissues such as liver. On the other hand, estrogen replacement therapy may cause side effects including breast cancer. Olive leaf is a significant source of bioactive phenolic compounds with antioxidant, anti-inflammatory and radical scavenging capacity. The purpose of this study was to evaluate the effects of Olive Leaf Extract (OLE) on liver enzymes, serum lipid profile and atherogenic index. For this purpose, 21 female Wistar rats were randomly allocated into 3 groups: 1- control (intact animals), 2- ovariectomized: OVX (ovaries removed by surgery) and 3- treatment group (OVX+received OLE) Which received 100 mg/kg OLE in 0.5 ml drinking water using gavage for 8 weeks. At the end of the treatment, levels of liver enzymes and serum lipid profiles were measured. Body weight was increased significantly in OVX group in comparison to control group ($p < 0.05$). Also, Ovariectomy significantly increased liver enzymes, lipids and lipoproteins in comparison to control group ($p < 0.05$). This study showed that oral administration of 100 mg/kg/day of OLE for 8 weeks can prevent increase of lipid profile, liver enzymes and atherogenic index in serum of ovariectomized rats.

Keywords: Olive leaf extract, Lipid profile, Ovariectomy, Liver enzymes, Rat.

Conflict of interest: None declared.