

تاثیر روغن زیتون بر عملکرد لیپیدی، کلیوی و کبدی در موش صحرایی نر

داوود مقدم نیا^۱، مختار مختاری^۳، سعید خاتم ساز^۴^۱ دکترای فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران^۲ دکترای فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران^۳ استاد، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران^۴ دانشیار، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

چکیده

سابقه و هدف: ترکیبات فعال در روغن زیتون شامل اولئیک اسید و هیدروکربن ها (از جمله *squalene*)، استرول ها (از جمله بتاسیتسترول)، پلی فنول ها (تایروزول و هیدروکسی تایروزول، *oleuropein* و ترکیبات دیگر)، توکوفرول ها، ترپینوئیدها و ترکیبات دیگر است. ترکیبات روغن زیتون دارای خواص آنتی اکسیدانتی، ضدآریتمی، ضدالتهابی و گشادکنندگی عروقی هستند. مطالعه موجود، اثر روغن زیتون بر عملکرد لیپیدی، کلیوی و کبدی را در موش صحرایی نر بررسی کرد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۱۴ سرموش صحرایی نر به ۲ گروه تقسیم شدند. در گروه شاهد، موش های صحرایی نر تحت تاثیر هیچگونه استرسی از جمله تزریق دهانی قرار نگرفتند. در گروه تجربی، موش های صحرایی ۰/۴ میلی لیتر روغن زیتون به صورت دهانی به مدت ۳ ماه روزانه دریافت کردند. از همه حیوانات بعد از ۳ ماه، خون گیری به عمل آمد. نمونه های خونی فراهم شده برای اندازه گیری سطوح سرمی کراتینین، نیتروژن اوره خون (*BUN*)، کلسترول تام، کلسترول *LDL*، کلسترول *HDL*، تری گلیسرید، گلوکز، *SGOT*، *SGPT*، *ALP*، *GGT*، آلبومین و پروتئین تام آزمایش شدند.

یافته ها: سطوح سرمی کلسترول تام، کلسترول *HDL*، کلسترول *LDL*، تری گلیسرید، *BUN*، کراتینین و سدیم در موش های تیمار شده با روغن زیتون در مقایسه با گروه شاهد تغییر معنی داری را نشان نداد. سطوح سرمی *SGOT*، *SGPT*، *ALP*، *GGT*، آلبومین و پروتئین تام بعد از تیمار با روغن زیتون نیز در مقایسه با گروه شاهد تغییر معنی داری را نشان نداد.

نتیجه گیری: نتایج نشان دادند که روغن زیتون بر عملکرد کلیوی، لیپیدی و کبدی موش صحرایی نر اثری ندارد.

واژگان کلیدی: روغن زیتون، عملکرد کلیوی، عملکرد کبدی، گلوکز، لیپید، موش صحرایی نر.

مقدمه

رژیم غذایی بومی مدیترانه غنی از غذاهای گیاهی (سبزیجات و میوه ودانه ها) و زیتون ها و روغن زیتون و چربی های جانوری اشباع به مقدار کم است. اخیرا اثرات مثبت رژیم های غذایی با اسید چرب غیر اشباع در درمان بیماری های قلبی-عروقی و سرطان مورد توجه قرار گرفته است. روغن زیتون حاوی این اسیدهای چرب غیراشباع

است. اثرات مثبت اسیدهای چرب غیراشباع موجود در روغن زیتون بررسی شده است و اولئیک اسید تنها ترکیب موجود در روغن زیتون نیست که اثرات محافظتی بر سلامتی داشته باشد. ترکیبات فعال دیگر روغن زیتون، شامل هیدروکربن ها (از جمله *squalene*)، استرول ها (از جمله بتاسیتسترول)، پلی فنول ها (تایروزول و هیدروکسی تایروزول و *oleuropein* و ترکیبات دیگر)، توکوفرول ها، ترپینوئیدها و ترکیبات دیگر است. ترکیبات روغن زیتون دارای خواص آنتی اکسیدانتی، ضدآریتمی و ضدالتهابی و گشادکنندگی عروقی هستند. از جمله ترکیبات موجود در روغن زیتون هیدروکسی تایروزول است که دارای چندین

آدرس نویسنده مسئول: فارس، واحد علوم و تحقیقات فارس، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، داوود

مقدم نیا

(email davood.moghadamnia@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۱۰/۲۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۱/۱۶

تنها از فشار بهره می‌جوید و اصلاً از آب گرم استفاده نمی‌کند، خارج و فوراً درون شیشه‌های تیره جمع‌آوری شدند. روغن زیتون بکر از مراکز خرید تهیه شدند.

در این مطالعه تجربی، تعداد ۱۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۸۰-۲۵۰g و محدوده سنی ۳-۵/۲ ماه استفاده شد. حیوانات به طور تصادفی در ۲ گروه ۷ تایی تا زمان انجام آزمایش در قفس‌های استاندارد و تحت شرایط یکسان با دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد و با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار گرفت و جز در زمان آزمایش، به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند و فقط یک بار تحت آزمایش قرار گرفتند. ملاحظات اخلاقی در مورد حیوانات رعایت شد.

حیوانات مورد آزمایش به ۲ گروه ۷ تایی تقسیم شدند که عبارت بودند از گروه شاهد، که در آن هر موش صحرایی نر تحت تاثیر هیچگونه استرسی از جمله تزریق دهانی قرار نگرفتند و گروه تجربی، که در آن هر موش صحرایی روزانه ۰/۴ میلی‌لیتر روغن زیتون به صورت دهانی به مدت ۳ ماه دریافت کردند (۱۰).

خون‌گیری از قلب بعد از ۳ ماه، تحت تاثیر بی‌هوشی با اتر، به عمل آمد. نمونه‌های خونی به دست آمده ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگه‌داری شدند و به مدت ۱۵ دقیقه با ۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس سرم هر لوله جمع‌آوری شد. پس از جداسازی سرم، میزان کراتینین سرم به روش کالریمتریک، گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز (روش آروماتیک)، کلسترول تام به روش آنزیماتیک، کلسترول LDL با فرمول فریدوال، کلسترول HDL به روش کالریمتریک و تری‌گلیسرید به روش آنزیماتیک با کیت‌های مخصوص اندازه‌گیری شدند. برای اندازه‌گیری گلوکز و چربی خون از دستگاه اتوالایزور استفاده شد. میزان سدیم سرم با روش Flame Photometer اندازه‌گیری شد. میزان‌های GGT سرم به روش آنزیماتیک، آنزیم‌های SGOT و SGPT با روش بافر فسفات DGKC، آنزیم ALP با روش P-Nitrophenyl phosphate AMP، آلومین با روش Bromocresol Green و پروتئین تام با روش Biuret reaction end point (توسط کیت پارس آزمون) اندازه‌گیری شدند.

داده‌ها با SPSS18 و آزمون آماری من-ویتنی (Mann-Whitney) تحلیل شدند. نتایج بصورت میانگین و انحراف معیار ارائه شدند و $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

خواص بیولوژیکی از جمله فعالیت ضدالتهابی، ضد قارچی، ضد ویروسی و ضدباکتریایی است (۳-۱).

در مطالعه Sorigure و همکارانش در سال ۲۰۱۳ مشخص شد که مصرف روغن زیتون اثرات مفیدی بر عوامل خطررزی قلبی عروقی، به ویژه در صورت وجود چاقی و بهبود تحمل گلوکز دارد. روغن زیتون باعث بهبود تنظیم گلوکز، افزایش تری‌گلیسرید سرم و کاهش سطوح لیپوپروتئین با تراکم بالا (HDL) سرم می‌شود (۴). مطالعه Farras و همکارانش نشان داد که روغن زیتون سطوح HDL را در مبتلایان به افزایش کلسترول خون بهبود می‌بخشد که این عمل را از طریق افزایش کلسترول HDL انجام می‌دهد (۵).

در مطالعه Lopez و همکارانش در سال ۲۰۱۵ مشخص شد که پلی‌فنول‌های روغن زیتون لیپیدهای خون را در برابر استرس‌های اکسیداتیو حفاظت می‌کنند (۶). مطالعه Zaho و همکارانش در سال ۲۰۱۴ نشان داد که هیدروکسی‌تایروزول، یک ملکول طبیعی از روغن زیتون، رشد سلول‌های کبدی دچار کارسینوما شده را از طریق غیر فعال کردن مسیرهای AKT و فاکتور هسته‌ای کاپا B کاهش می‌دهد (۷).

در مطالعه Kalaiselvan و همکارانش در سال ۲۰۱۵ مشخص شد که روغن زیتون و ترکیبات پلی‌فنولی آن (هیدروکسی‌تایروزول و تایروزول) مسمومیت کبدی القا شده توسط TDD در موش‌های صحرایی را از طریق مهار استرس اکسیداتیو و جلوگیری از مرگ سلولی تصحیح می‌کنند (۸).

Ghorbell و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نتیجه گرفتند که عصاره روغن زیتون بکر، مسمومیت کبدی القا شده توسط آکریلامید و آلومینیوم را در موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد. مکمل روغن زیتون بکر، سطوح افزایش یافته AST، ALT، LDH، TC، LDL-C، آلومین و نسبت LDL-C/HDL-C و سطوح کاهش یافته HDL-C و TG را اصلاح می‌کند (۹).

باتوجه به تحقیقات گذشته، در این تحقیق به بررسی اثر روغن زیتون بر فاکتورهای لیپیدی و کلیوی و کبدی در موش صحرایی نر پرداخته شد.

مواد و روشها

زیتون‌ها به روش دستی جمع‌آوری شدند. روغن میوه‌ها به روش پرس سرد توسط دستگاهی که جهت استخراج روغن

جدول ۱. تاثیر روغن زیتون بر فاکتورهای لیپیدی*

TG (mg/dL)	LDL (mg/dL)	CL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	FBS (mg/dL)	
۵۹/۷۱±۷/۳۳	۲۵/۴۳±۱/۹۰	۶۲/۴۳±۵/۳۵	۱۷/۸۶±۱/۴۰	۱۶۳/۴±۱۱/۲۶ [†]	گروه شاهد
۶۶±۱۱/۷۳	۲۹/۸۳±۱/۰۸	۶۰/۳۳±۳/۵۲	۲۲/۳۳±۱/۱۴	۱۳۹/۵±۱۳/۸۵	گروه دریافت کننده روغن زیتون

* اختلاف معنی داری بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد ($p>0.05$). [†] میانگین±انحراف معیار
FBS: قند خون ناشتا، HDL: لیپوپروتئین با تراکم بالا، CL: کلسترول توتال، LDL: لیپوپروتئین با تراکم کم، TG: تری گلیسیرید

جدول ۲. تاثیر روغن زیتون بر فاکتورهای کلیوی*

Cr (mg/dL)	BUN(mg/dl)	GGT (U/L)	Na(meq/L)	
۰/۷۶±۰/۰۲	۲۷/۱۴±۱/۲۰	۲±۰/۲۶	۱۹۵/۸±۱/۴۰ [†]	گروه شاهد
۰/۸۳±۰/۲۰	۲۱/۶۷±۱/۵۴	۲/۵۰±۰/۲۲	۱۹۲/۳±۲/۰۳	گروه دریافت کننده روغن زیتون

* اختلاف معنی داری بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد ($p>0.05$). [†] میانگین±انحراف معیار
Na: سدیم، GGT: گاما گلوتامیل ترانسفراز، BUN: نیتروژن اوره خون، Cr: کراتنین

جدول ۳. تاثیر روغن زیتون بر فاکتورهای کبدی*

Alb (mg/dL)	T.Prot (gr/dL)	ALK (IU/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	
۴/۴۷±۰/۰۷	۸/۷۳±۰/۱۱	۱۳۳۷±۱۲۸/۲۸	۹۲/۴۳±۴/۱۹	۲۰۷/۴۳±۱۸/۶۱ [†]	گروه شاهد
۴/۴۲±۰/۰۹	۷/۸۳±۰/۶۶	۱۴۱۸±۱۴۱/۶۹	۱۵۰/۸۳±۳۴/۴۴	۲۳۹/۸۳±۱۸/۱۴	گروه دریافت کننده روغن زیتون

* اختلاف معنی داری بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد ($p>0.05$). [†] میانگین±انحراف معیار
SGPT: گلوتامات پیرووات ترانس آمیناز، SGOT: گلوتامات اگزالواسیتیک آمینو ترانسفراز، ALK: آلکالین فسفاتاز، T.Pro: پروتئین توتال، Alb: آلبومین

یافته ها

با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق، هیچ گونه تغییر معنی داری در میانگین غلظت کلسترول تام، کلسترول HDL و LDL، تری گلیسیرید و گلوکز سرم بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد (جدول ۱).

به علاوه، هیچ گونه تغییر معنی داری در میانگین غلظت سدیم، BUN و کراتنین بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد (جدول ۲).

با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه، هیچ گونه تغییر معنی داری در میانگین غلظت SGPT، SGOT، ALP، پروتئین تام و آلبومین بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد (جدول ۳).

تغییر معنی داری در میانگین غلظت GGT بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون وجود نداشت (جدول ۲). مطالعات بافت شناسی نشان داد که بافت کبد در گروه تجربی دریافت کننده روغن زیتون در مقایسه با گروه شاهد دارای تغییر پاتولوژیک خاصی نیست (شکل های ۱ و ۲).

همچنین، مطالعات بافت شناسی نشان داد که بافت کلیه در گروه تجربی دریافت کننده روغن زیتون در مقایسه با گروه شاهد دارای تغییر پاتولوژیک خاصی نیست (شکل های ۳ و ۴).

بحث

باتوجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق، هیچ گونه تغییر معنی داری در میانگین غلظت کلسترول تام، کلسترول HDL و LDL، تری گلیسیرید و گلوکز سرم بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد.

در مطالعه Prior و همکارانش در سال ۲۰۱۴ مشخص شد که عصاره پلی فنولی روغن زیتون بکر باعث تنظیم منفی سنتز لیپید در سرم سلول های کبدی موشهای صحرایی کشت داده شده می شود. ترکیبات پلی فنولی موجود در روغن زیتون، از جمله هیدروکسی تایروزول، Oleuropein و تایروزول، سطوح لیپیدها را کاهش می دهند که مکانیزم آنها برای کاهش سطح لیپیدها شامل تاثیر آنها بر فعالیت آنزیم های کلیدی موثر در سنتز اسید چرب (اسیل کوآ کربوسیلز و فتی اسید سنتتاز)، سنتز تری گلیسیرید (دی اسیل گلیسرول اسیل ترانسفراز) و سنتز کلسترول (۳-هیدروکسی-۳-متیل-گلوکوتاریل-کوآ رودکتاز) است. فعالیت آسیل کوآ کربوکسیلاز، دی اسیل گلیسرول اسیل ترانسفراز و ۳-هیدروکسی-۳-متیل-گلوکوتاریل-کوآ رودکتاز بعد از دو ساعت از درمان با فنول های روغن زیتون کاهش می یابد. در این مطالعه، هیچ تغییری در فعالیت

در مطالعه Acin و همکارانش در سال ۲۰۰۶، هیدروکسی تایروزول توسعه آسیب‌های آترواسکلروز را در موش‌های فاقد آپولیپوپروتئین E تحریک کرد. القا هیدروکسی تایروزول، کلسترول تام را افزایش داد، ولی اثر معنی‌داری بر کلسترول HDL یا سطح تری گلیسیرید و آپولیپوپروتئین B نداشت (۱۶).

در مطالعه Fki و همکاران در سال ۲۰۰۷ مشخص شد که القای دوز کم و بالای عصاره آب شیره تازه زیتون، سطوح سرمی TC و LDL را کاهش می‌دهد، ولی سطوح سرمی کلسترول HDL را افزایش می‌دهد. عصاره پلی فنولی زیتون فعالیت SOD و CAT را در کبد کاهش داد (۱۷).

نتایج مطالعه Al-Azzawie و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نشان داد که Oleuropein ممکن است بر شرایط افزایش قند خون و استرس‌های اکسیداتیو القا شده توسط دیابت اثر مهاری داشته باشد (۱۸).

در مطالعه Gonzalez-Santiago و همکاران در سال دیده شد که القای یک ماهه هیدروکسی تایروزول به خرگوش‌های مبتلا به هایپرکلسترولمی باعث ۴۰ و ۴۲ درصد کاهش در تری اسیل گلیسرول و ۳-۲ برابر افزایش در HDL کلسترول در گروه مبتلا به آترواسکلروز می‌شود (۱۹).

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد، احتمالاً تجویز دهانی روغن زیتون صحرایی با دوز ۰/۴ میلی لیتر به مدت ۳ ماه اثری بر عملکرد لیپیدی در موش‌های صحرایی نر ندارد، ولی می‌توان با افزایش دوز مصرفی روغن زیتون موجب تغییرات مطلوب و سودمند در پروفایل‌های لیپیدی در مبتلایان به سوء عملکرد لیپیدی شد.

با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه، هیچگونه تغییر معنی‌داری در میانگین غلظت سدیم، BUN و کراتنین بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد.

در مطالعه Silva و همکاران در سال ۲۰۱۵ مشخص شد که مصرف روغن زیتون هیچگونه تأثیری بر بیماری‌های مزمن کلیوی و دیابت ندارد (۲۰).

در مطالعه Galleti و همکارانش در سال ۲۰۰۵، اثرات جانبی آنتی اکسیدانتهای طبیعی بر مسمومیت سلولی سیکلوسپورین در سلول‌های توبولی کلیوی موش صحرایی بررسی شد. آنها مشاهده کردند که اثرات حفاظت کننده سلولی آنتی اکسیدانتهای طبیعی، از جمله هیدروکسی تایروزول، ارتباطی با خواص خنثی کنندگی آن ندارد. این یافته‌ها از نقش کلیدی گلوکاتایون در حفاظت از سلول‌ها از اثرات جانبی القا شده توسط سیکلوسپورین و ارتباط مستقیم بین تولید ROS

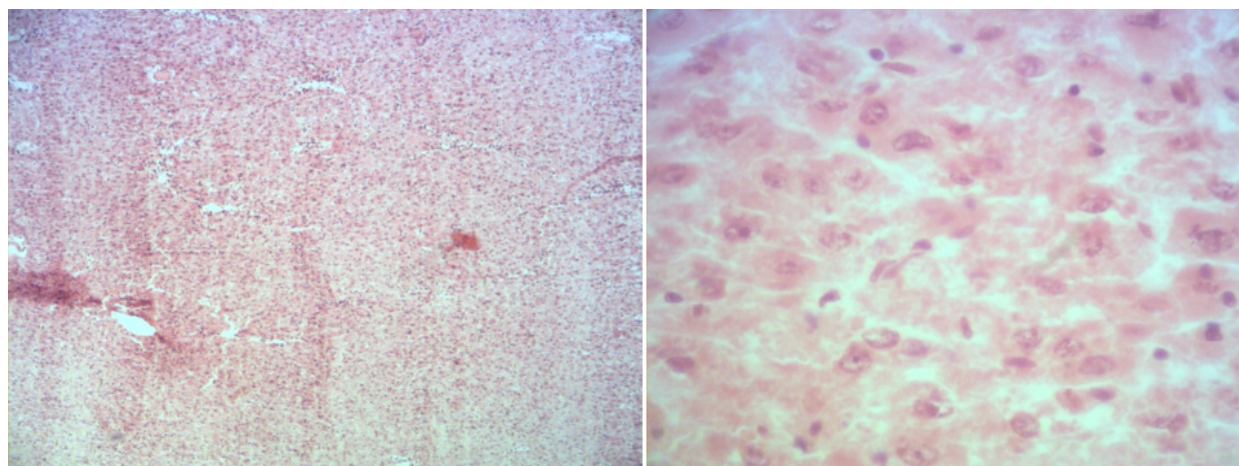
فتی اسیدسنتتاز مشاهده نشد. مهار فعالیت اسیل کوآکربوسیلز توسط فسفریلاسیون پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP واسطه‌گری می‌شود (۱۱).

در مطالعه Jemai و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نتیجه‌گیری شد که هیدروکسی تایروزول و Oleuropein دارای اثرات ضد دیابتیک و آنتی اکسیدانتهای در موش‌های دیابتی شده با آلوکسان است. در این مطالعه مشخص شد که القای هیدروکسی تایروزول و Oleuropein سطوح کلسترول و گلوکز را کاهش می‌دهد و اثرات اکسیدانتهای را اصلاح می‌کند. به نظر می‌رسد که اثرات ضد دیابتی این ترکیبات ممکن است مربوط به فعالیت آنتی اکسیدانتهای آنها در برابر استرس‌های اکسیداتیو باشد که با آسیب شناسی دیابت در ارتباط است (۱۲).

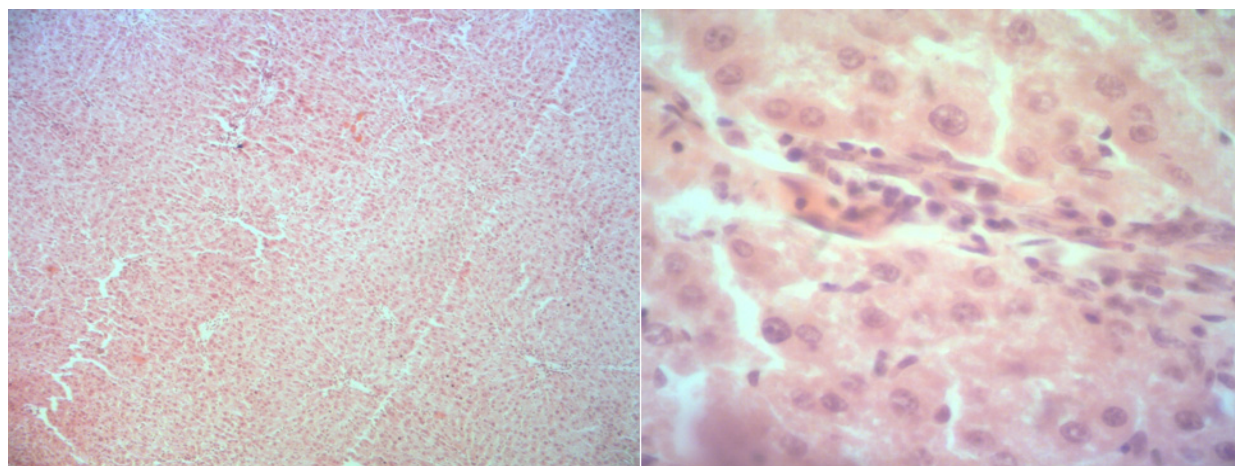
در مطالعه Hur و همکارانش در سال ۲۰۱۲ مشخص شد که Oleuropein، لیپوژن القا شده توسط اسید چرب آزاد را از طریق کاهش فعالیت کیناز تنظیم شده توسط پیام رسانی خارج سلولی در سلول‌های کبدی کاهش می‌دهد. به طور کلی، Oleuropein فعالیت کیناز تنظیم شده توسط پیام رسانی خارج سلولی القا شده توسط اسیدچرب آزاد را کاهش داده و اثر بر روی فعالیت AKT یا کیناز C-Jun N-terminal ندارد. اثرات حفاظتی Oleuropein بر استئاتوز کبدی القا شده توسط اسیدچرب آزاد نشان داد که Oleuropein ممکن است یک عامل کاهنده لیپید باشد (۱۳).

مطالعه De Bock و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان داد که پلی‌فنول‌های برگ زیتون مقاومت انسولینی را در مردان با وزن بالا و سن متوسط بهبود می‌بخشند. مکمل حاوی پلی‌فنول‌های برگ زیتون به طور معنی‌داری حساسیت انسولینی و ظرفیت ترشحی سلول‌های بتای پانکراس را در مردان با وزن بالا و سن متوسط که دارای ریسک توسعه سندروم متابولیک هستند، بهبود می‌بخشد (۱۴).

در مطالعه Taberner و همکارانش در سال ۲۰۱۴ مشخص شد که هیدروکسی تایروزول و مشتقات لیپوفیلیک آن در موش‌های مبتلا به هایپرکلسترولمیا، سطوح گلوکز، لپتین، انسولین، MDA و ظرفیت آنتی اکسیدانتهای را بهبود می‌بخشند. مشتقات لیپوفیلیک آن توزیع بافت چربی و تولید آدیپوکین را بهبود بخشیده و سطوح MCP-1 و IL-1B را کاهش می‌دهند. این ترکیبات فنولی سطوح پلاسمایی TNF-a را درمقایسه با موش‌های مبتلا به هایپرکلسترولمیا اصلاح می‌کنند (۱۵).



شکل ۱. نمای ریزبینی از کبد موش صحرایی گروه شاهد که ساختار طبیعی را نشان می‌دهد. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین در دو بزرگنمایی $\times 40$ و $\times 400$.



شکل ۲. نمای ریزبینی از کبد موش صحرایی گروه تجربی دریافت کننده روغن زیتون که بافت آن سالم به نظر می‌رسد و تغییر پاتولوژیک خاصی ندارد. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین در دو بزرگنمایی $\times 40$ و $\times 400$.

اکسیدانسی دارد. تایروزول در این مدل آزمایشگاهی، اثری بر استرس‌های اکسیداتیو در سلول‌های کلیوی نداشت (۲۴). به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد احتمالاً تجویز دهانی روغن زیتون صحرایی با دوز ۰/۴ میلی لیتر به مدت ۳ ماه اثری بر عملکرد کلیوی در موش‌های صحرایی نر ندارد، ولی می‌توان با افزایش دوز مصرفی روغن زیتون موجب تغییرات مطلوب و سودمند در پروفایل‌های کلیوی در مبتلایان به سوء عملکرد کلیوی شد.

با توجه به نتایج بدست آمده از این تحقیق هیچگونه تغییر معنی‌داری در میانگین غلظت SGPT، SGOT و ALP، پروتئین تام، آلبومین و GGT بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده نشد.

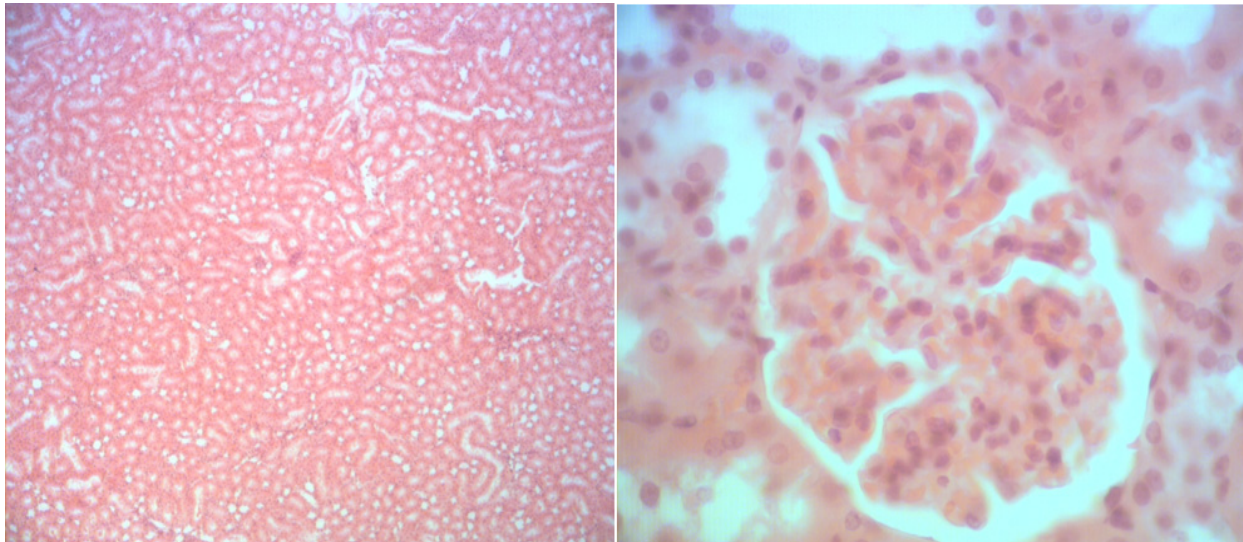
در مطالعه Jin و همکارانش در سال ۲۰۱۵ مشخص شد که پروستاگلندین E1 در ترکیب با روغن زیتون یدیزه شده بر

واسطه شده توسط سیکلواسپورین و اثرات جانبی آن حمایت نمی‌کند (۲۱).

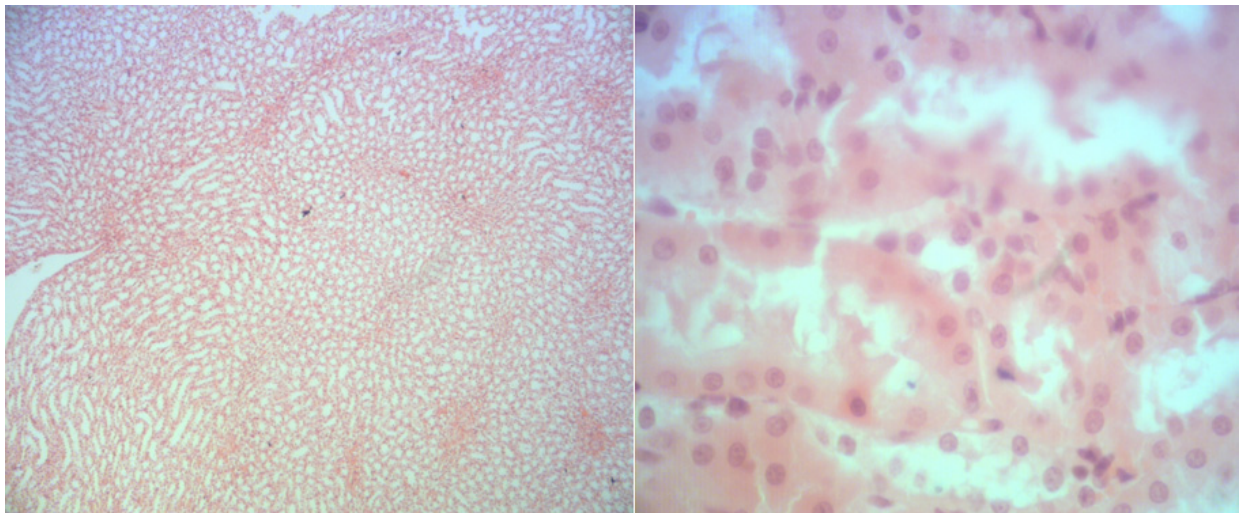
در مطالعه Deiana و همکارانش در سال ۲۰۱۱ مشخص شد که هیدروکسی تایروزول، سلول‌های اپیتلیالی کلیوی را بر علیه استرس‌های اکسیداتیو القا شده توسط H_2O_2 محافظت می‌کند (۲۲).

در مطالعه Capasso و همکارانش در سال ۲۰۰۸ دیده شد که هیدروکسی تایروزول از استرس‌های اکسیداتیو کلیوی القا شده توسط سیکلواسپورین که به صورت اثر خفیفی بر صدمات بافتی در کلیه باشد، حفاظت می‌کند و اثری بر تغییر در عملکرد کلیوی و افزایش فشار خون ندارد (۲۳).

Loru و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که هیدروکسی تایروزول از صدمات القا شده توسط H_2O_2 ، سلول‌ها را محافظت می‌کند، تولید MDA را مهار می‌کند و عملکرد آنتی



شکل ۳. نمای ریزبینی از کلیه موش صحرایی گروه شاهد که ساختار آن طبیعی است. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین در دو بزرگنمایی ۴۰X و ۴۰۰X.



شکل ۴. نمای ریزبینی از کلیه موش صحرایی گروه تجربی دریافت کننده روغن زیتون که بافت آن سالم به نظر می رسد و تغییر پاتولوژیک خاصی ندارد. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین در دو بزرگنمایی ۴۰X و ۴۰۰X.

غیرالکلی در شرایط *invivo* است. Oleuropein سطوح mRNA کبدی ژنهایی که در پاسخهای استرس اکسیداتیو دخالت دارند و محصولات سمی پرواکسیداسیون لیپید و ژنهای سیتوکینینهای پیش التهابی را کاهش می دهد. فاکتورهای نسخه برداری که به پروموتورهای ژنهای متصل می شوند، توسط Oleuropein تنظیم می شوند که در لیپوژنز، التهاب، مقاومت انسولینی، فیروز و تکثیر سلولی و تمایز دخالت دارند که نشان دهنده مکانیزم اثرات مفید Oleuropein بر کبدچرب غیرالکلی است (۲۷).

در مطالعه Mahmoudi و همکاران در سال ۲۰۱۵ مشخص شد که Oleuropein و هیدروکسی تایروزول دارای اثرات محافظت کنندگی کبدی و کلیوی در برابر مسمومیت بیس فنول A

فیروز کبدی القا شده توسط CCL4 اثرات محافظتی و پیشگیری کننده دارد (۲۵).

مطالعه Amamou و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که روغن Colcocynt و روغن زیتون اثرات محافظتی بر روی استرس های اکسیداتیو القا شده توسط کادمیوم در کبد موش های صحرایی نژاد ویستار دارند. مصرف روغن زیتون، کبد موش های صحرایی را از صدمه کبدی القا شده توسط کادمیوم

از طریق افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانسی و کاهش استرس های اکسیداتیو محافظت می کند (۲۶).

Kim و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نتیجه گیری کردند Oleuropein دارای اثرات حفاظتی بر علیه بیماری کبدچرب

دارد و سلول‌های کبدی را از استرس‌های اکسیداتیو القاشده توسط تیرت-بوتیل هیدروپیروکسید حفاظت می‌کند و باعث کاهش گلوکاتایون و افزایش MDA القاشده توسط تیرت-بوتیل هیدروپیروکسید در سلول‌های HPG2 می‌شود (۳۳).

در مطالعه Giordano و همکارانش در سال ۲۰۱۴ مشخص شد که هیدروکسی تایروزول، استرس‌های رتیکلوم آندوپلاسمیک القاشده توسط tunicamycin را در سلول‌های هپاتوکارسینومای انسانی تصحیح می‌کند (۳۴).

مطالعه Martin و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نشان داد که هیدروکسی تایروزول از صدمات استرس‌های اکسیداتیو سلول‌های کبدی از طریق تعدیل مسیرهای پیام رسانی دخیل در تنظیم آنزیم‌های آنتی اکسیدانتی جلوگیری می‌کند. هیدروکسی تایروزول، آنزیم‌های آنتی اکسیدانتی و تغییر محل ژن Nrf2 را از طریق کینازهای تنظیم شده درون سلولی و مسیرهای فسفاتیدیل اینزیتول-۳-کیناز/پروتئین کیناز B در سلول‌های HepG2 القا می‌کند (۳۵).

در مطالعه Hamden و همکارانش در سال ۲۰۰۹ مشخص شد که عصاره شیر تازه زیتون، به ویژه هیدروکسی تایروزول موجود در آن، دارای عملکرد حفاظتی بر علیه مسمومیت کلیوی و کبدی در موش‌های دیابتی است. هیدروکسی تایروزول، سطوح سرمی TC و LDL را کاهش می‌دهد، ولی سطوح سرمی کلسترول HDL را افزایش می‌دهد (۳۶).

مطالعه Zhang و همکارانش در سال ۲۰۰۸ نشان داد که هیدروکسی تایروزول روغن زیتون، مسمومیت ژنتیکی القا شده توسط آکریلامید را در سلول‌های HepG2 مشتق شده از کبد انسان را، توسط کاهش ROS و افزایش GSH، کاهش می‌دهد (۳۷).

Pan و همکارانش در سال ۲۰۱۳ در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که هیدروکسی تایروزول، اثر محافظتی بر علیه صدمه ناشی از ایسکمی کبدی در موش دارد که مربوط به خواص ضد مرگ سلولی و ضد اکسیداتیو آن است. القای هیدروکسی تایروزول یک عامل حفاظت کننده کبدی است. القای هیدروکسی تایروزول، کاهش سطوح آمینوترانسفراز سرم نکروز سلولی و مرگ سلولی را سبب می‌شود. هیدروکسی تایروزول، سطوح TNF- α ، IL-6، ROS و MIP2 را در بافت‌های کبد کاهش می‌دهد (۳۸).

به طور کلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد احتمالاً تجویز دهانی روغن زیتون صحرایی با دوز ۰/۴ میلی لیتر به مدت ۳ ماه اثری بر عملکرد کبدی در موش‌های صحرایی نر ندارد، ولی می‌توان با افزایش دوز مصرفی روغن زیتون موجب

هستند که این عمل را از طریق اصلاح کاهش پارامترهای بافتی و فعالیت کاتالاز و ظرفیت آنتی اکسیدانتی تام مرتبط با افزایش مالونیدالدئید در کبد و کلیه، که توسط بیس فنول A القا شده، انجام می‌دهند (۲۸).

Park و همکارانش در سال ۲۰۱۱ به این نتیجه رسیدند که Oleuropein باعث بهبود استئاتوز کبدی القاشده توسط رژیم غذایی با چربی بالا در موش‌ها می‌شود. این نتایج پیشنهاد می‌کند که Oleuropein دارای اثرات حفاظتی بر علیه استئاتوز کبدی القا شده توسط رژیم غذایی با چربی بالا در ارتباط با آبشارهای پیام رسانی واسطه شده توسط FGFR1, Wnt10b که در لیپوژنز دخالت دارد، همراه با مسیرهای پیام رسانی واسطه شده توسط TLR4, TLR2 دخیل در استئاتوز کبدی است (۲۹).

Domitrovic و همکارانش در سال ۲۰۱۲، اثرات درمانی و پیشگیری کننده Oleuropein بر علیه صدمه کبدی القا شده توسط CCL4 را بررسی کردند. CCL4 موجب نکروز کبدی و افزایش ترانس آمیناز پلازما شد. Oleuropein به طور معنی داری استرس اکسیداتیو پاسخ‌های التهابی را تصحیح کرده و علائم پلاسمایی و بافتی صدمه کبدی را بهبود بخشید. به طور کلی، Oleuropein از فعالیت سلول‌های ستاره‌ای کبدی واسطه شده توسط فاکتور نکروز توموری بتا ۱ و فعالیت Caspase3 پیشگیری می‌کند. فعالیت محافظت کنندگی کبدی Oleuropein حداقل بخشی از آن از طریق القا فعالیت همی اکسی ژناز ۱ واسطه شده توسط فاکتور ۲ مرتبط با NF-E2 حاصل می‌شود. این مطالعه اثبات کرد که Oleuropein دارای فعالیت ضد مرگ سلولی و ضد التهابی و ضد فیبروز و آنتی اکسیدانتی است (۳۰).

در مطالعه Casalino و همکارانش در سال ۲۰۰۲، هیدروکسی تایروزول و MN اثرات حفاظتی بر مسمومیت کبدی القاشده توسط کادمیوم داشتند (۳۱).

مطالعه Tutino و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نشان داد که پلی فنول هیدروکسی تایروزول روغن زیتون، باعث مهار تکثیر سلولی سلول‌های سرطانی و پیشگیری از استرس اکسیداتیو در سلول‌های هپاتومای انسانی می‌شود. هیدروکسی تایروزول از طریق مهار آنزیم‌های لیپوژنیک اثرات ضد تکثیر سلولی خود را اعمال می‌کند. هیدروکسی تایروزول فعالیت سیستم آنتی اکسیدانتی را مهار می‌کند و سطوح IL-6 را کاهش می‌دهد (۳۲).

Goya و همکارانش در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که هیدروکسی تایروزول روغن زیتون، اثرات مثبتی بر سیستم دفاعی ایمنی

تغییرات مطلوب و سودمند در پروفایل‌های کبدی در مبتلایان به نظر می‌رسد که مصرف روغن زیتون با دوز ۰/۴ میلی لیتر به سوء عملکرد کبدی شد. تأثیر معنی‌داری بر فاکتورهای لیپیدی، کلیوی و کبدی ایجاد نمی‌کند.

REFERENCES

- Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalter B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38:647-59.
- Covas MI, Ruiz-Gutierrez R, Torre R, Kafatos A, Rosa M, Lamuela-Raventos S, et al. Minor components of olive oil: evidence to Mediterranean diet and health benefits in humans. *Nutrition Rev* 2006;64:20-30.
- Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2015;18:1292-9.
- Saidpour A, Zahediasl S, Kimiagar M, Vafa M, Ghasemi A, Abadi A, et al. Fish oil and olive oil can modify insulin resistance and plasma desacyl-ghrelin in rats. *J Res Med Sci* 2011;16:862-71.
- Farràs M, Castañer O, Martín-Peláez S, Hernández Á, Schröder H, Subirana I, et al. Complementary phenol-enriched olive oil improves HDL characteristics in hypercholesterolemic subjects. A randomised, double-blind, crossover, controlled trial. The VOHF study. *Mol Nutr Food Res* 2015;5:27-9.
- López de Las Hazas MC, Rubió L, Kotronoulas A, de la Torre R, Solà R, Motilva MJ. Dose effect on the uptake and accumulation of hydroxytyrosol and its metabolites in target tissues in rats. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:1395-9.
- Zhao B, Ma Y, Xu Z, Wang J, Wang F, Wang D, et al. Hydroxytyrosol, a natural molecule from olive oil, suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells via inactivating AKT and nuclear factor-kappa B pathways. *Cancer Lett* 2014;347:79-87.
- Kalaiselvan I, Samuthirapandi M, Govindaraju A, Sheeja Malar D, Kasi PD. Olive oil and its phenolic compounds (hydroxytyrosol and tyrosol) ameliorated TCDD-induced hepatotoxicity in rats via inhibition of oxidative stress and apoptosis. *Pharm Biol* 2016;54:338-46.
- Ghorbel I, Elwej A, Jamoussi K, Boudawara T, Kamoun NG, Zeghal N. Potential protective effects of extra virgin olive oil on the hepatotoxicity induced by co-exposure of adult rats to acrylamide and aluminum. *Food Funct* 2015;6:1126-35.
- Berert AA, Konodo CR, Almendra CL, Matsuo T. Supplementation of fish oil with olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005;21:131-6.
- Priore P, Siculella L, Gnoni GV. Extra virgin olive oil phenols down-regulate lipid synthesis in primary-cultured rat-hepatocytes. *J Nutr Biochem* 2014;25:683-91.
- Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *J Agric Food Chem* 2009;57:8798-804.
- Hur W, Kim SW, Lee YK, Choi JE, Hong SW, Song MJ, et al. Oleuropein reduces free fatty acid-induced lipogenesis via lowered extracellular signal-regulated kinase activation in hepatocytes. *Nutr Res* 2012;32:778-86.
- de Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, et al. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One* 2013;8:e57622.
- Tabernero M, Sarriá B, Largo C, Martínez-López S, Madrona A, Espartero JL, Bravo L, Mateos R. Comparative evaluation of the metabolic effects of hydroxytyrosol and its lipophilic derivatives (hydroxytyrosyl acetate and ethyl hydroxytyrosyl ether) in hypercholesterolemic rats. *Food Funct* 2014;5:1556-63.
- Acín S, Navarro MA, Arbonés-Mainar JM, Guillén N, Sarriá AJ, Carnicer R, et al. Hydroxytyrosol administration enhances atherosclerotic lesion development in apo E deficient mice. *J Biochem* 2006;140:383-9.
- Fki I, Sahnoun Z, Sayadi S. Hypocholesterolemic effects of phenolic extracts and purified hydroxytyrosol recovered from olive mill wastewater in rats fed a cholesterol-rich diet. *J Agric Food Chem* 2007;55:624-31.
- Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci* 2006;78:1371-7.
- González-Santiago M, Martín-Bautista E, Carrero JJ, Fonollá J, Baró L, Bartolomé MV, et al. One-month administration of hydroxytyrosol, a phenolic antioxidant present in olive oil, to hyperlipemic rabbits improves blood lipid profile, antioxidant status and reduces atherosclerosis development. *Atherosclerosis* 2006;188:S35-S42.

20. Silva S, Bronze MR, Figueira ME, Siwy J, Mischak H, Combet E, et al. Impact of a 6-wk olive oil supplementation in healthy adults on urinary proteomic biomarkers of coronary artery disease, chronic kidney disease, and diabetes (types 1 and 2): a randomized, parallel, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr* 2015;101:44-54.
21. Galletti P, Di Gennaro CI, Migliardi V, Indaco S, Della Ragione F, Manna C, et al. Diverse effects of natural antioxidants on cyclosporin cytotoxicity in rat renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1551-58.
22. Deiana M, Incani A, Rosa A, Atzeri A, Loru D, Cabboi B, et al. Hydroxytyrosolglucuronides protect renal tubular epithelial cells against H(2)O(2) induced oxidative damage. *Chem Biol Interact* 2011;193:232-39.
23. Capasso G, Di Gennaro CI, Della Ragione F, Manna C, Ciarcia R, Florio S, Perna A, Pollastro RM, Damiano S, Mazzoni O, Galletti P, Zappia V. In vivo effect of the natural antioxidant hydroxytyrosol on cyclosporine nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1186-95.
24. Loru D, Incani A, Deiana M, Corona G, Atzeri A, Melis MP, et al. Protective effect of hydroxytyrosol and tyrosol against oxidative stress in kidney cells. *Toxicol Ind Health* 2009;25:301-10.
25. Jin S, Cao H, Wang K, Li Y, Bai B. Preventative effects of prostaglandin E1 in combination with iodized olive oil on liver fibrosis after transcatheter arterial chemoembolization in a rabbit model of CCl4-induced liver fibrosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93:451-57.
26. Amamou F, Nemmiche S, Meziane RK, Didi A, Yazit SM, Chabane-Sari D. Protective effect of olive oil and colocynth oil against cadmium-induced oxidative stress in the liver of Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2015;78:177-84.
27. Kim Y, Choi Y, Park T. Hepatoprotective effect of oleuropein in mice: mechanisms uncovered by gene expression profiling. *Biotechnol J* 2010;5:950-60.
28. Mahmoudi A, Ghorbel H, Bouallegui Z, Marrekchi R, Isoda H, Sayadi S. Oleuropein and hydroxytyrosol protect from bisphenolA effects in livers and kidneys of lactating mother rats and their pups'. *Exp Toxicol Pathol* 2015;15:1-8.
29. Park S, Choi Y, Um SJ, Yoon SK, Park T. Oleuropein attenuates hepatic steatosis induced by high-fat diet in mice. *J Hepatol* 2011;54:984-93.
30. Domitrović R, Jakovac H, Marchesi VV, Šain I, Romić Ž, Rahelić D. Preventive and therapeutic effects of oleuropein against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Pharmacol Res* 2012;65:451-64.
31. Casalino E, Calzaretto G, Sblano C, Landriscina V, FeliceTecce M, Landriscina C. Antioxidant effect of hydroxytyrosol (DPE) and Mn²⁺ in liver of cadmium-intoxicated rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2002;133:625-32.
32. Tutino V, Caruso MG, Messa C, Perri E, Notarnicola M. Antiproliferative, antioxidant and anti-inflammatory effects of hydroxytyrosol on human hepatoma HepG2 and Hep3B cell lines. *Anticancer Res* 2012 ;32:5371-77.
33. Goya L, Mateos R, Bravo L. Effect of the olive oil phenol hydroxytyrosol on human hepatoma HepG2 cells. Protection against oxidative stress induced by tert-butylhydroperoxide. *Eur J Nutr* 2007;46:70-78.
34. Giordano E, Davalos A, Nicod N, Visioli F. Hydroxytyrosol attenuates tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress in human hepatocarcinoma cells. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:954-62..
35. Martín MA, Ramos S, Granado-Serrano AB, Rodríguez-Ramiro I, Trujillo M, et al. Hydroxytyrosol induces antioxidant/detoxifiant enzymes and Nrf2 translocation via extracellular regulated kinases and phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B pathways in HepG2 cells. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:956-66.
36. Hamden K, Allouche N, Damak M, Elfeki A. Hypoglycemic and antioxidant effects of phenolic extracts and purified hydroxytyrosol from olive mill waste in vitro and in rats. *Chem Biol Interact* 2009;180:421-32.
37. Zhang X, Jiang L, Geng C, Yoshimura H, Zhong L. Inhibition of acrylamide genotoxicity in human liver-derived HepG2 cells by the antioxidant hydroxytyrosol. *Chem Biol Interact* 2008;176:173-78.
38. Pan S, Liu L, Pan H, Ma Y, Wang D, Kang K, et al. Protective effects of hydroxytyrosol on liver ischemia/reperfusion injury in mice. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1218-27.