AUMJ Journal Alborz University of Medical Sciences
نشریه دانشگاه علوم پزشکی البرز، زمستان ۱۳۹۷، سال ۸، شماره ۱، صفحه‌های ۲۷-۳۴
مقاله تحقیقی

ارزیابی اثرات عصاره برگ زیتون بر تغییرات عملکردی و ساختاری بافت کبد بدنبال تجویز لیپو پلی ساکارید در موش‌های صحرایی

سحر اصغری بیجارگاه[1]، مسعود علیرضایی [2*]، امید دزفولیان[3]

[1] *دانشجوی دکترای عمومی دانشکده دامپزشکی دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران*
[2] *بخش بیوشیمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران*
[3] *گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشکده دامپزشکی دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران*

تاریخ دریافت مقاله:۹۶/۹/۲۲ ؛ تاریخ پذیرش:۹۷/۴/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: برگ زیتون یک منبع قابل ملاحظه از ترکیبات فنلی است که به لحاظ بیولوژیکی فعال هستند و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و قدرت خنثی کردن رادیکال‌های آزاد را دارند. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات عصاره برگ زیتون بر بافت کبد متعاقب تجویز لیپو پلی ساکارید (LPS) بود.

مواد و روش ها: ۲۸ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار به گروه‌های کنترل، LPS، عصاره برگ زیتون۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن + LPS و عصاره برگ زیتون ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن + LPS تقسیم شدند. به گروه های کنترل و LPS آب مقطر و به دو گروه دیگر عصاره برگ زیتون ۴۰ یا ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن برای هر موش به صورت خوراکی به مدت ۱۰ روز پیوسته تجویز شد. گروه‌های LPS و عصاره برگ زیتون ۴۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز یازدهم یک دوز از LPS (دیواره باکتری *سالمونلا تیفوزا*) به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

نتایج: آسیب ناشی از LPS بصورت افزایش معنی دار فعالیت سرمی آنزیم‌های کبدی ALT، AST و افزایش غلظت تری‌گلیسرید نسبت به گروه کنترل مشخص شد (P<۰/۰۰۱). درمان با عصاره برگ زیتون سبب کاهش فعالیت آنزیم‌های ALT، AST و غلظت تری‌گلیسرید ناشی از مصرف LPS گردید(P<۰/۰۵).

نتیجه گیری: بنظر می‌رسد عصاره برگ زیتون حاوی اولئوروپئین می‌تواند در پیشگیری از مسمومیت کبدی ناشی ازLPS در موش‌های صحرایی موثر باشد.

کلمات کلیدی: عصاره برگ زیتون، اولئوروپئین، لیپوپلی‌ساکارید، استرس اکسیداتیو، کبد.

نویسنده مسئول:
بخش بیوشیمی دانشکده دامپزشکی
دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
۰۹۳۷-۴۱۷۶۰۶۱
E-mail: Alirezaei_m54@yahoo.com

مقدمه

کبد یک اندام فعال متابولیکی است که مسئول انتقال مواد بیولوژیک و پاکسازی بدن از گزونوبیوتیک‌ها می‌باشد. کبد اندام مهم هدف برای داروها و پاتوژن‌ها است که می‌توانند باعث آسیب به سلول‌های آن شوند یا عملکرد کلی کبد را برهم زنند. از آنجا که کبد تقریبا در بیشتر روندهای زیستی دخالت دارد، آسیب به آن می‌تواند تاثیرات شدیدی بر متابولیسم، پاسخ سیستم ایمنی، پروسه سم‌زدایی و دفاع ضد میکروبی داشته باشد[۱]. لیپوپلی‌ساکارید (LPS یا اندوتوکسین) ترکیبی از دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی است که باعث آسیب بافتی و عفونت می گردد. LPS توسط کبد و بویژه سلول‌های کوپفر پاکسازی می‌شود. سلول‌های کوپفر مسئول اصلی جذب LPS از خون هستند ولی سلول‌های اندوتلیال و پارانشیمال نیز در کلیرانس LPS شرکت می‌کنند.[۲] در بسیاری از مواقع مکانیسم‌های مهاری مختلف در بدن نمی‌توانند نقش حفاظتی کاملی را اعمال کنند و نیاز به مکمل های کمکی به ویژه آنتی‌اکسیدان‌های غذایی می‌باشد. برخی از ترکیب‌های طبیعی و سنتتیک دارای خواص آنتی اکسیدانی می باشند که در محافظت از کبد در مقابل عوامل مخرب نقش مهمی دارند. مصرف گیاهان دارویی به دلیل داشتن عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای شیمیایی ارجحیت دارند [۳-۵].

زیتون(*Olea europea L*) درختچه ای از تیره *Oleaceae* با برگ‌های سبز دائمی است. قسمت مورد استفاده درخت زیتون، میوه و برگ آن است. این گیاه در طب سنتی بعنوان داروی کاهنده فشار خون، ضد آترواسکلروز، ملین، تب‌بر، نیروبخش، موثر در درمان عفونت‌های مجاری ادراری، برطرف کننده سردرد و آنتی اکسیدان به کار می‌رود [۶و۷]. محصولات زیتون منبع غنی از پلی فنل‌ها به ویژه اولئوروپئین (Oleuropein) و مشتقات آن مانند هیدروکسی تیروزول هستند که رادیکال‌های آزاد را خاموش و اکسیداسیون شیمیایی لیپوپروتئین‌ها را مهار می‌کنند و بدین طریق از بروز آترواسکلروز پیشگیری می‌کنند [۵،۸]. اولئوروپئین به مقادیر بسیار زیاد در برگ زیتون یافت می‌شود و ترکیب اصلی عصاره‌های برگ زیتون می‌باشد. هرچه غلظت اولئوروپئین عصاره بیشتر باشد اثر بیولوژیکی آن نیز قوی‌تر خواهد بود[۹].

هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر محافظتی عصاره برگ زیتون بر آسیب کبدی القاء شده توسط لیپوپلی ساکارید(LPS) در موش‌های صحرایی نر بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

۲۸ سر موش صحرایی بزرگ نر از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم از مرکز تحقیقات رازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خریداری و به خانه حیوانات دانشکده دامپزشکی لرستان انتقال داده شد. محل نگهداری این حیوانات از شرایط استاندارد دما (۲۴-۲۱ درجه سانتیگراد) و تهویه برخوردار بوده و دوره تاریکی/روشنایی نیز شامل ۱۲/۱۲ ساعت بود. .این مطالعه بر اساس آئین‌نامه نحوه استفاده از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه لرستان به اجرا درآمد.

تهیه عصاره هیدروالکلی برگ زیتون

اولئوروپئین استفاده شده در این مطالعه از برگ‌های زیتون (*Olea europaea*) که توسط کارشناس بخش گیاه شناسی دانشکده کشاورزی دانشگاه لرستان به تایید رسید، خالص گردید. برگ‌های خشک شده زیتون پودر شده و به وسیله چرخش مکانیکی به مدت ۱۲ ساعت با استون عصاره گیری شد. آنگاه عصاره تبخیر شد و پس از حذف حلال، باقی مانده آن با مخلوط دی کلرومتان- متانول به نسبت ۲ به ۹۸ شسته شد و مواد غیر قابل حل جدا و خشک شد. برای جداسازی و اندازه‌گیری کمی اولئوروپئین در نمونه استخراجی از کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC) استفاده شد. مخلوطی از آب مقطر و اسید ارتوفسفریک pH =۲/۹ و استونیتریل با نسبت۷۰ به ۳۰ (حجمی به حجمی) و میزان جریان۱/۲ میلی لیتر در دقیقه به عنوان فاز متحرک استفاده گردید. دمای استون با آون در ۳۰ درجه سانتی‌گراد ثابت نگه داشته شد، در طول موج ۲۵۴ نانومتر با حجم قابل تزریق۲۰ میکرولیتر، میزان اولئوروپئین در عصاره ۲۵ درصد تعیین گردید [۱۰].

طراحی آزمایش‌ها

موش‌های مورد استفاده در این مطالعه ابتدا وزن شدند و سپس حیوانات به طور تصادفی در ۴ گروه ۷تائی بصورت زیر تقسیم‌بندی و به مدت ۱۰روز پیوسته گاواژ شدند: گروه‌های کنترل وLPS روزانه ۱/۵ سی سی آب مقطر به صورت خوراکی، گروه‌های عصاره برگ زیتون، ۶۰mg/kg و ۴۰ عصاره برگ زیتون محلول در آب مقطر و بصورت خوراکی [۱۰].

ایجاد آسیب کبدی با LPS

در روز یازدهم از درمان همه گروه‌ها بجز گروه کنترل یک دوز از دیواره باکتری *سالمونلا تیفوزا* به میزان ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن زنده موش محلول در آب مقطر بصورت داخل صفاقی دریافت کردند [۱۰].

۲۴ ساعت پس از تزریق لیپوپلی‌ساکارید همه موش‌ها بوسیله بیهوشی خفیف با دی اتیل اتر کشته شدند و خونگیری از قلب بعمل آمد و سرم هر حیوان در میکروتیوب جداگانه در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش‌ها نگهداری شد. سپس لوب میانی کبد از محوطه بطنی سریعا خارج گردید و با استفاده از فرمالین فیکس شده و برای ارزیابی هیستوپاتولوژیک آماده شدند.

نمونه‌های کبد گروه‌های مورد آزمایش برداشته شده و با فرمالین بافری شده ۱۰٪ ثابت شدند و در پارافین پاساژ داده شدند. سپس مقاطع به ضخامت ۵ میکرومتر با دستگاه میکروتوم لایکا (آلمان) برش داده شده و با هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی شدند. واکوئله شدن هپاتوسیت‌ها (دژنراسیون آبکی)، پرخونی در ورید مرکزی و سینوزوئید، هایپرپلازی مجاری صفراوی، فیبروز در اطراف مجاری صفراوی (کلانژیت فیبروزه) یا در اطراف وریدهای مرکزی و ارتشاح سلول های آماسی تک هسته ای در پارانشیم، اطراف مجاری صفراوی (کلانژیت و پری کلانژیت) و اطراف ورید مرکزی بررسی شد. تغییرات هیستوپاتولوژی بر اساس شدت ضایعه از ۰ تا ۳ بدین شرح رتبه‌بندی شدند: ۰: عدم وجود تغییرات بافتی(ساختار طبیعی)، ۱:آسیب خفیف(mild)، ۲:آسیب ملایم(moderate)، ۳:آسیب شدید(severe).کلیه درجه‌بندی‌ها با بزرگنمایی۴۰۰× و در پنج میدان میکروسکوپی از هر برش، بطور تصادفی با میکروسکوپ نوری مدل Olympus (ژاپن) انجام شد.

پارامترهای بیوشیمیایی کبد

غلظت کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG) و میزان فعالیت آنزیم‌های ALT و AST در سرم با کیت‌های دستگاهی تشخیصی پارس آزمون و بوسیله اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری شدند.

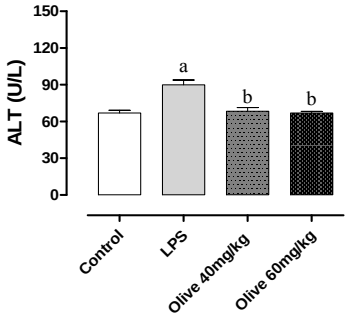
آنالیز آماری

مقایسه نتایج حاصل از مطالعه در داخل گروه‌ها ازنظرآماری با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه(one-way ANOVA) و تست پشتیبان Tukey انجام شد. همه نتایج به صورت Mean±S.E.M گزارش شد. سطح معنی دار بودن P <۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

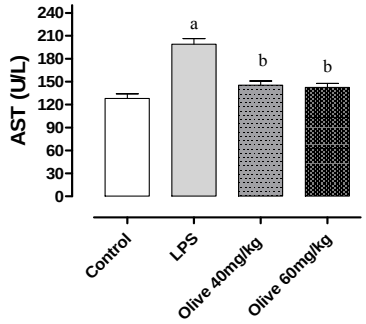
نتایج

بدنبال تزریق لیپوپلی‌ساکارید افزایش معناداری در سطح سرمی آنزیم ALT در مقایسه با گروه کنترل ایجاد شد (P <۰/۰۵). علاوه بر این نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که تزریق LPS سبب افزایش معناداری در غلظت سرمی آنزیم AST می گردد (P <۰/۰۵). بنابراین با توجه به این نتایج، تجویز LPS سبب ایجاد هپاتوتوکسیسیتی گردید.

بدنبال تجویز داخل معدی عصاره برگ زیتون و تزریق توأم LPS کاهش معناداری در سطح سرمی آنزیم ALT در مقایسه با گروه LPS ایجاد شد. در این خصوص هر دو دوز از عصاره برگ زیتون توانسته بودند سطح آنزیم ALT را کاهش دهند ولی دوز ۶۰ میلی‌گرم عصاره اندکی موثرتر بود. بطور کلی عصاره برگ زیتون بخوبی مانع از افزایش سطح آنزیم ALT شد به گونه ای که بسیارنزدیک به سطح این آنزیم در گروه کنترل بود. LPS باعث افزایش سطح AST شد و این تفاوت نسبت به گروه کنترل معنادار بود (P <۰/۰۰۰۱). هر دو دوز عصاره قادر بودند مانع از افزایش AST شوند. درمجموع نتایج نشان داد عصاره برگ زیتون مانع از هپاتوتوکسیسیتی القاء شده توسط LPS شده است.



نمودار۱: اثر درمان خوراکی عصاره هیدروالکلی برگ زیتون در دوزهای ۴۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و تزریق درون‌صفاقی لیپوپلی ساکارید(LPS) بر میزان فعالیت آنزیم آلانین آمینوترانسفراز در موش‌های صحرایی.نتایج بصورت Mean±S.E.M ارائه شده اند. a: تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل و b : تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه LPS را نشان می‌دهد($P<۰/۰۰۰۱$).



نمودار۲: اثر درمان خوراکی عصاره هیدروالکلی برگ زیتون در دوزهای ۴۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و تزریق درون‌صفاقی لیپوپلی ساکارید(LPS) بر میزان فعالیت آنزیم آسپارتات آمینوترانسفراز در موش‌های صحرایی.نتایج بصورت Mean±S.E.M ارائه شده اند. a:وجود تفاوت معنی دار با گروه کنترل. b: وجود تفاوت معنی دار با گروه LPS ($P<۰/۰۰۰۱$).

جدول ۱: Mean±S.E.M از میزان کلسترول و تری گلیسرید سرم در گروههای کنترل و درمان از موشهای صحرایی

گروه	Cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
کنترل	۶۱/۸±۲/۲۱	۵۶/۴±۲/۹۲ a
LPS	۶۷/۹±۲/۵۲	۱۰۵/۶±۴/۳۴
عصاره برگ زیتون ۴۰+LPS	۶۳/۷±۱/۹۵	۸۶/۳±۳/۲۴ b
عصاره برگ زیتون۶۰+LPS	۶۷/۲ ±۲/۰۸	۹۳/۲±۲/۷۲

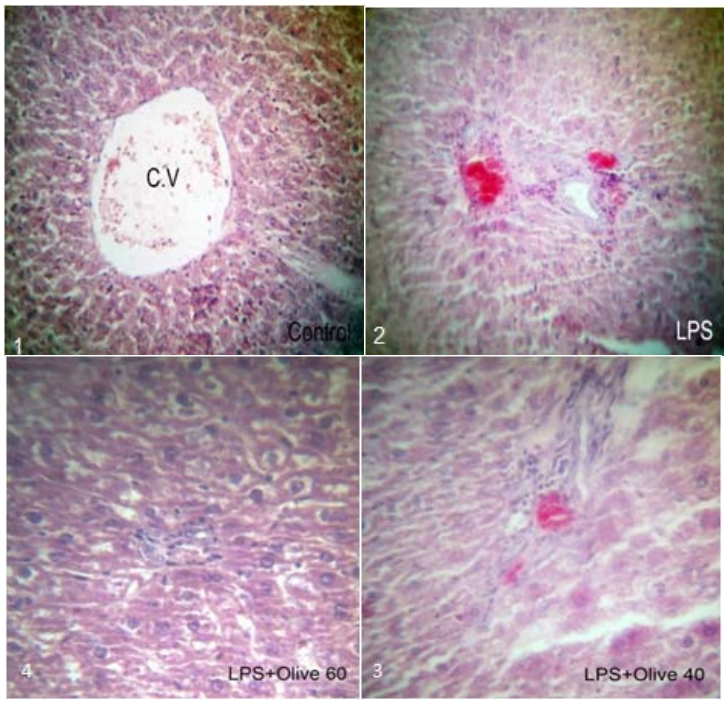
a:وجود تفاوت معنی دار میان گروه کنترل در مقایسه با گروه LPS، عصاره برگ زیتون ۴۰ میلی‌گرم و ۶۰ میلی گرم. b:وجود تفاوت معنی دار بین گروه عصاره برگ زیتون ۴۰ میلی گرم در مقایسه با گروه LPS ($P<۰/۰۰۰۱$).

یافته های هیستوپاتولوژیک

جدول ۲:Mean±S.E.M تغییرات هیستوپاتولوژی براساس شدت ضایعه در گروههای کنترل و درمان از موشهای صحرایی

گروه	واکوئلاسیون	پرخونی	هایپرپلازی صفراوی	فیبروز	کانون‌های التهابی
LPS	۰/۸۵±۰/۴	۱/۱±۰/۳	۲/۶±۰/۲	۲±۰/۲	۱/۶±۰/۴
عصارهLPS+۴۰mg	۰/۸۵±۰/۳	۰/۸۵±۰/۳	۱/۸±۰/۵	۱±۰/۳[a]	۱/۳±۰/۴
عصارهLPS+۶۰mg	۱/۴±۰/۴	۰/۸±۰/۴	۰/۶±۰/۲[a]	۰/۲±۰/۲[a]	۰/۴±۰/۲

a: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروهLPS ($P=۰/۰۱۱۴$).



شکل۳: نشان‌دهنده تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد در گروه‌های کنترل،LPS، عصاره برگ زیتون ۴۰ و ۶۰ میلی گرم، با بزرگ‌نمایی۴۰×۱۰ میکروسکوپ نوری است(رنگ‌آمیزی H&E). در گروه کنترل: ورید مرکزی نرمال و هپاتوسیت‌ها سالم هستند. در گروه لیپوپلی ساکارید: پرخونی عروق، هایپرپلازی مجاری صفراوی و ارتشاح سلول‌های آماسی مشاهده می‌شود. در گروه لیپوپلی ساکارید+ عصاره برگ زیتون ۴۰ میلی‌گرم: پرخونی، هایپرپلازی مجاری صفراوی و پری کلانژیت و مقادیری سلول‌های آماسی تک هسته ای دیده شد. در گروه لیپوپلی ساکارید+ عصاره برگ زیتون ۶۰ میلی‌گرم: التهاب بسیار خفیف مجرای صفراوی دیده می‌شود.

همانطور که در جدول۱ مشاهده می‌شود، تزریق LPS موجب افزایش غلظت تری‌گلیسرید (P <۰/۰۰۰۱) شد. تفاوت گروه‌های عصاره برگ زیتون در مقایسه با گروه LPS معنادار گردید و درمان با عصاره توانست غلظت تری‌گلیسرید را کاهش دهد ولی در مقایسه با گروه کنترل غلظت تری‌گلیسرید همچنان بالا بود. گرچه در این مطالعه افزایش غلظت کلسترول در گروه LPS در مقایسه با گروه کنترل دیده شد اما این افزایش معنی‌دار نبود(P> ۰/۰۵).

بحث

فنول و پلی‌فنول‌ها، متابولیت‌های ثانویه گیاهان هستند که به فراوانی در گیاه و محصولات گیاهی یافت می‌شوند. ترکیبات فنولی در فعالیت آنتی‌اکسیدانی گیاهان شرکت می‌کنند که بیشتر بخاطر ویژگی احیاکنندگی آن‌ها است. بطور کلی، مکانیزم ترکیبات فنلی برای فعالیت آنتی‌اکسیدانی ، خنثی سازی رادیکال‌های آزاد لیپید و جلوگیری از فروپاشی مکانیسم دفاعی هیدروپراکسیدازها در برابر رادیکال‌های آزاد است [۱۱]. امروزه آثار حفاظتی عصاره برگ زیتون را بیشتر به محتوی بالای ترکیبات پلی فنولی با خاصیت آنتی اکسیدانی آن نسبت می دهند [۱۲]. مطالعات علیرضایی و همکاران، درخصوص اثرات عصاره برگ زیتون بر فعالیت عملکردی و آنتی اکسیدانی بافت کلیه متعاقب تجویز LPS بیانگر اثرات مفید آنتی اکسیدانی عصاره برگ زیتون می باشد [۱۰]. همچنین عصاره برگ زیتون قادر بود تغییرات چربی را در بافت کبد که ناشی از مصرف اتانول بود پیشگیری کند [۱۳]. بنظر می رسد که هم LPS و هم اتانول از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید رادیکالهای آزاد سبب آسیب به بافت کلیه و کبد می گردند که عصاره برگ زیتون به لحاظ داشتن

ترکیبات فنلی و خاصیت آنتی اکسیدانی در کاهش استرس اکسیداتیو موثر است.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهند که تزریق داخل صفاقی LPS با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم سمیت کبدی ایجاد می‌کند بطوری که سطح آمینوترانسفرازها (AST,ALT) در مقایسه با گروه کنترل به شکل معنی داری افزایش یافته بود. متعاقب تجویز LPS، رادیکال‌های آزاد رهاسازی می‌شوند و با حمله به اسیدهای چرب اشباع نشده، منجر به تولید لیپید پراکسید می‌شوند و این امر موجب صدمات کبدی می‌شود و منجر به افزایش سطح سرمی آنزیم‌های شاخص می‌شود که از کبد به داخل خون آزاد می‌شوند. بنابراین افزایش سطح آنزیم‌های AST، ALT نشان دهنده صدمات کبدی است[۱۴]. یکی از دلایل افزایش AST در آسیب‌های کبدی، کاهش کلیرانس پلاسمایی آن توسط سلول‌های اندوتلیومی کبد است. این سلول‌ها مسئول پاکسازی AST از پلاسما هستند. بنابراین آسیب این سلول‌ها منجر به افزایش مقدار این آنزیم و بالا رفتن نسبت AST/ALT می‌گردد[۱۵].

تغییرات درمتابولیسم کلسترول و تری‌گلیسرید متناوباً در ارتباط با عفونت یا بیماری‌های التهابی است. تجویز LPS و ایجاد عفونت سبب افزایش سطح تری‌گلیسرید و ترشح کبدی لیپوپروتئین و کاهش کلیرانس لیپوپروتئین ها می شود و بنظر می‌رسد که این کار را با کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) انجام می‌دهد. لیپوپروتئین لیپاز هیدرولیز تری‌گلیسرول (شیلومیکرون‌های در گردش خون) و لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار کم را کاتالیز می‌کند و بدین طریق اسیدهای چرب غیر استریفیه و ۲-منوآسیل گلیسرول را برای استفاده بافت‌ها فراهم می‌کند[۱۶]. مکانیزمی که عصاره برگ زیتون در کاهش سطح تری‌گلیسرید دارد در ارتباط با فاکتورهای متعددی از جمله کاهش استرس اکسیداتیو توسط فعالیت آنتی‌اکسیدانی پلی‌فنول‌ها است[۱۰، ۱۳]. در مطالعه حاضر، تری‌گلیسرید در گروه LPS نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت و در مقابل عصاره برگ زیتون باعث کاهش غلظت تری‌گلیسرید در مقایسه با گروه LPS گردید

بطور خلاصه، در مطالعه حاضر جهت ایجاد سمیت کبدی از لیپوپلی ساکارید استفاده شد و مطابق با مطالعات انجام شده قبلی اثر هپاتوتوکسیسیتی از خود نشان داد. درمان با عصاره برگ زیتون اثربخش بود و نشان داد که عصاره برگ زیتون قادر است کبد را در برابر آسیب کبدی ناشی از LPS محافظت کند. براساس مطالعات قبلی تصور می‌شود که اثرات حفاظتی عصاره برگ زیتون از طریق کاهش استرس اکسیداتیو توسط فعالیت آنتی‌اکسیدانی پلی‌فنول‌ها اعمال شده است و لازم است که در مطالعه‌ای جداگانه فعالیت آنتی‌اکسیدانی بافت کبد از جمله فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) متعاقب تجویز LPS و عصاره برگ زیتون بررسی شود.

تشکر و قدردانی

منابع مالی این مطالعه از گرانت اقایان دکتر مسعود علیرضایی و امید دزفولیان از محل معاونت پژوهشی دانشگاه لرستان فراهم شده است.

References

1. Hassan, H., El-Agmy, S., Gaur, R., Fernando, A., Rai, M., Ouhtit, A. In vivo evidence of hepato- and reno-protective effect of garlic oil against sodium nitrite-induced oxidative stress. Int J Biol Sci. 2009; 5(3):249-255.
2. Feingold, K., Hardardottir, I., Memon, R., Krul, E., Moser, A., Taylor, J., Grunfeld, C. Effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoprotein in Syrian hamsters. J Lipid Res. 1993; 34:2147-2158
3. Li, H., Hao, Z., Wang, X., Huang, L., Li, J. Antioxidant activities of extracts and fractions from Lysimachia foenum-graecum. Biores Technol. 2009; 100:970-974.
4. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease. Alternatvie medicine Review. 1998; 3: 40-42.
5. Visioli F, Bellosta S, Galli C. Oleuropein: the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. Life Sci. 1998; 62:541–546.
6. Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2008; 18(2): 127-132.
7. Yap, C., Choon, A. Liver function tests(LFts). Proceedings of Singapoor Healthcare. 2010; 19(1):80-82.

8. Manna C, Migliardi V, Golino P, Scognamiglio A, Galletti P, Chiariello M, et al. Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2004; 15(8): 461-466.

9. Hong, J., Lebofsky, M., Farhood, A., Jaeschke, H. Oxidant stress-induced liver injury in vivo: role of apoptosis oncotic necrosis and NH2-terminal Kinase activtion. Am J Physiol. 2009; 296:G572-G581.

10. Alirezaei1 M, Dezfoulian O, Kheradmand A. Novel Antioxidant Properties of Ghrelin and Oleuropein Versus Lipopolysaccharide-Mediated Renal Failure in Rats. Int J Pept Res Ther. 2015; 21:411–421.

11. - Jemai H, Bouaziz M, Fki I, El Feki A, Sayadi S. Hypolipidimic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves .Chemicobiological interactions. 2008; 176(2-3): 88-98.

12. - Somova LI, Shode FO, Ramnanan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from Olea europaea, subspecies africana leaves. J Ethnopharmacol. 2003; 84: 299-305

13. Alirezaei M, Dezfoulian O, Kheradmand A, Neamati SH, Khonsari A, Pirzadeh A Hepatoprotective effects of purified Oleuropein from olive leaf extract against ethanol-induced damages in the rat. Iran J Vet Res. 2011; 13(3):218–226.

14. Andreadou I, Iliodromitis EK, Mikros E, Constantinou M, Agalias A, Magiatis P, et al. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. J Nutr. 2006;136:2213–9.

15. - Granado M, Martin AI, Lopez Menduina M, Lopez Calderon A, Villanua MA. GH-releasing peptide-administration prevents liver inflammatory response in endotoxemia. Am J Phisiol Endocinol Metab. 2008;294(1):E131-41.

16. Bruneton, J. Pharmacology,phytochemistry,medicinal plants. Hampshire. 1995

AUMJ Alborz University of Medical Sciences Journal
Alborz University of Medical Sciences Journal, January 2019, Vol. 8, No. 1: 27-34 *Original Article*

Sahar Asghari Bijargah[1], Masoud Alirezaei[2*], Omid Dezfoulian[3]

[1] *DVM student, School of Veterinary Medicine, Lorestan University, Khorramabad, Iran*
[2] *Division of Biochemistry, School of Veterinary Medicine, Lorestan University, Khorramabad, Iran*
[3] *Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Lorestan University, Khorramabad, Iran*

Evaluation of Olive Leaf Extract Effects on Functional and Structural Changes of Liver Tissue Following Lipopolysaccharide Administration in Rats

Received:13 Dec. 2017 ; Accepted:14 Jul. 2018

Abstract

Background: Olive leaves are considered as significant sources of bioactive phenolic compounds with superior antioxidant capacity, anti-inflammatory and radical scavenging. The aim of the present study was to evaluate the effects of olive leaf extract on liver tissue following LPS administration.

Materials and Methods: 28 male Wistar rats were divided into control group, LPS, olive leaf extract 40mg/kg BW plus LPS and olive leaf extract 60mg/kg BW plus LPS groups. Control and LPS groups were treated with distilled water and olive leaf extract 40 & 60 mg/kg groups were administrated with olive leaf extract as oral for ten consecutive days. LPS and olive leaf extract groups (40 and 60 mg/kg) received LPS (*Salmonella typhosa*,once 5mg/kg) in the 11th day as intraperitoneally.

Results: LPS-induced hepatotoxicity was manifested by a significant elevation in serum levels of ALT and AST enzyme activities and triglyceride concentration in comparision with the control group ($P<0.001$). Olive leaf extract supplementation, significantly decreased serum activity of ALT and AST enzymes and triglyceride concentration.

Conclusion: Therefore, it seems olive leaf extract containing oleuropein, is able to prevent LPS-induced hepatotoxicity in rats.

Keywords: Olive leaf extract, Oleuropein, Lipopolysaccharide, Oxidative stress, Liver

***Corresponding Author:**
Division of Biochemistry, School of Veterinary Medicine, Lorestan University, Khorramabad, Iran

Tel: 09374176061
E-mail: Alirezaei_m54@yahoo.com