مجلـه‌ی علمـی، پژوهشـی دانشـگاه علـوم پزشـکی زنجـان
دوره‌ی ۲۱، شماره‌ی ۸۶ مرداد و شهریور ۱۳۹۲، صفحات ۵۶ تا ۶۴

بررسی اثر پیش تغذیه‌ی روغن زیتون بکر بر لیپیدهای مغزی و ادم مغزی در مدل سکته‌ی مغزی موش صحرایی

زهرا ربیعی[۱]، دکتر محمدرضا بیگدلی[۲]، مجید اسدی[۳]

نویسنده‌ی مسوول: تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده‌ی زیست شناسی bigdelimohammadreza@yahoo.com

دریافت: ۹۱/۷/۲۴ پذیرش: ۹۲/۲/۹

چکیده

زمینه وهدف: *سکته‌ی مغزی سومین عامل مرگ و میر در کشورهای صنعتی بعد از بیماری‌های قلبی- عروقی و سرطان است. علی‌رغم سدهای دفاعی زیاد، مغز به استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی و خون‌رسانی مجدد آسیب‌پذیر است. به دلیل ارتباط بین مصرف روغن زیتون بکر و پایین بودن مرگ ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی- عروقی، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین اثر مصرف روغن زیتون بکر بر سطح لیپیدهای مغزی و کاهش ادم مغزی در مدل سکته‌ی مغزی موش طراحی و اجرا شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه‌ی تجربی، ۶۰ سر موش نر از نژاد ویستار به ۵ گروه تقسیم شدند. گروه اول و دوم (کنترل و شم) آب مقطر دریافت نمودند، در حالی‌که سه گروه تیمار روغن زیتون بکر را به صورت خوراکی از طریق گاواژ به مدت ۳۰ روز دریافت کردند (۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن به‌ترتیب). دو ساعت بعد از آخرین دوز گاواژ شده، هر گروه اصلی به دو زیر گروه MCAO (Middle Cerebral Artery Occlusion) برای اندازه‌گیری میزان تشکیل ادم مغزی و زیرگروه دست نخورده برای آنالیز لیپیدهای مغزی تقسیم شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی LSD و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.*

یافته‌ها: *پیش تیمار با روغن زیتون بکر خوراکی باعث افزایش سطح کلسترول و کلسترول استر مغزی در دوزهای ۰/۵ و ۰/۷۵ شد. همچنین روغن زیتون بکر در هر سه دوز باعث افزایش سطح تری گلیسرید مغزی شد. تغذیه با روغن زیتون بکر در دوزهای ۰/۵ و ۰/۷۵ باعث کاهش ادم مغزی در موش‌ها شد.*

نتیجه‌گیری: *بر اساس نتایج این مطالعه روغن زیتون بکر می‌تواند با ایجاد تغییراتی در پروفایل چربی و کاهش ادم مغزی به‌عنوان یک گزینه‌ی ایده‌آل برای پیش درمان ایسکمی مغزی به شمار آید.*

واژگان کلیدی: روغن زیتون بکر، تری‌گلیسرید مغزی، کلسترول، ادم مغزی

مقدمه

سکته‌ی مغزی سومین عامل مرگ و میر در کشورهای صنعتی بعد از بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان است (۱). مغز غنی از لیپیدها با اسیدهای چرب اشباع نشده است که هدف پراکسیداسیون لیپیدی هستند و مغز سیستم

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
۲- دکترای فیزیولوژی جانوری، استادیار دانشکده زیست شناسی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران
۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی گیاهی، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

Archive of SID
www.SID.ir

آنتی‌اکسیدانی محافظ کمی در مقایسه با کبد و کلیه دارد (۲). با وجود استحکام زیاد، مغز به استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی/ خونرسانی مجدد آسیب پذیر است. تحریک اکسیتوتوکسیک، تولید سوپر اکسید و نیتریک اکسید منجر به تولید محصولات شدیداً واکنشی شامل پراکسی نیتریت و رادیکال‌های هیدروکسیل می‌شود که قادرند به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA آسیب بزنند (۳). پدیده‌های متعددی در طی ایسکمی و خونرسانی مجدد دیده می‌شود که شامل آسیب به لیپیدهای غشا مخصوصا به صورت لیپولیزیس در طی ایسکمی و پراکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده وابسته به رادیکال‌ها در طی خونرسانی مجدد است (۳). در مدل ایجاد ادم مغزی در جوندگان ۸ ساعت پس از بستن دایمی شریان میانی مغزی، ادم مغزی بیشتر در ناحیه‌ی مجاور کانون سکته دیده می‌شود. ادم مغزی توسط نیروهای جلوبرنده مثل جریان یون‌های سدیم و پتاسیم و جریان آب به سمت ناحیه‌ای که اصلا خونرسانی نمی‌شود جریان می‌یابد (٤). روغن زیتون جزیی از رژیم غذایی مدیترانه است و شامل مقادیر متنوعی از تری آسیل گلیسرول‌ها و مقادیر کمی از اسیدهای چرب آزاد، گلیسرول، رنگدانه‌ها، ترکیبات معطر (آروماتیک)، استرول‌ها، تکفرول‌ها، فنول‌ها و ترکیبات رزینی ناشناخته است (۵). ترکیبات فنولی این روغن به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های قوی، جمع کننده‌های رادیکال‌های آزاد و تعدیل کننده‌های آنزیم‌های وابسته به اکسیژن عمل می‌کنند (٦). ترکیب اصلی برگ‌ها و فرآورده‌های زیتونی دست نخورده از گونه *Olea Europaea*، الئوروپین است و بسیاری از پلی فنل‌های یافت شده در روغن زیتون به وسیله‌ی هیدرولیز آن به وجود آمده‌اند. الئوروپین خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی در مقایسه با یک آنالوگ محلول در آب تکوفرول، در محیط *In vitro* دارد (۸و ۷). در مطالعه‌ای مشخص شده که تجویز اولئوروپین از طریق گاواژ با دوزهای ۱۰ و یا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳ یا ٦ هفته، آثار ضد ایسکمیک و ضد اکسیداتیو در خرگوش دارد. در این مطالعه مشخص شد که الئوروپین خاصیت هیپولیپیدمیک هم دارد، به طوری‌که نه تنها هر دو دوز به مدت ٦ هفته سبب کاهش کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسما در خرگوش‌های دچار هیپر لیپیدمی می‌شود، بلکه در بالاترین دوز مصرف (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) باعث کاهش حجم سکته‌ی قلبی در خرگوش‌ها در محیط In vivo نیز می‌شود. به علاوه در این آزمایش، اولئوروپین سبب حفاظت در قبال آسیب اکسیداتیو حاصل از I-R شده، محتوی پروتئین کربونیل (PC)، یک بیو مارکر استرس اکسیداتیو را پایین آورده است (۹). تیمار با روغن زیتون با دوزهای ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن باعث افزایش استحکام پذیری سد خونی- مغزی شده ولی در دوز پایین یعنی ۰/۲۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن این اثر دیده نمی‌شود (۱۰). ما در این مطالعه سعی کردیم ارتباط بین تغییر سطح کلسترول، کلسترول استر و تری‌گلیسرید مغزی در اثر تغذیه با روغن زیتون و میزان تشکیل ادم مغزی در مدل سکته‌ی مغزی را مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

موش‌های نر بالغ نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم از پژوهشکده‌ی علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی خریداری شده، در دوره‌ی دوازده ساعته تاریکی- روشنایی در دمای ۲۲ درجه‌ی سیلسیوس باغذای استاندارد موش‌های صحرایی تهیه شده از انستیتو پاستورایران در مدت مطالعه نگهداری شدند. موش‌ها به ۵ گروه اصلی تقسیم شدند و هر کدام شامل ۱۲ حیوان بود که به مدت ۳۰ روز در ساعت ۱۱ تا ۱۲ به‌صورت خوراکی از طریق گاواژ روغن زیتون دریافت کردند. گروه کنترل آب مقطر

Archive of SID

www.SID.ir

دریافت کرد و ۳ گروه آزمایشی دیگر روغن زیتون با دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن از طریق گاواژ دریافت کردند. در گروه شم تیمار و القای ایسکمی صورت نگرفت. دوزهای انتخابی بر اساس مطالعات انجام شده‌ی قبلی توسط Gonzalez-Correa و همکارانش بود (۱۱) و بر اساس میانگین مصرف روغن زیتون در مدیترانه که ٤٦ گرم در روز است، انتخاب شد (۱۲). دو ساعت بعد از آخرین تیمار هر گروه اصلی به زیر گروه MCAO (Middle Cerebral Artery Occlusion)، (n=٦) که تحت انسداد شریان میانی مغزی قرار گرفته و برای اندازه‌گیری میزان ادم مغزی به کار رفتند و زیر گروه دست نخورده که برای آنالیز لیپیدهای مغزی به کار می‌رفتند، تقسیم شد. به‌منظور ایجاد مدل سکته‌ی مغزی (انسداد شریان مرکزی مغز)، موش‌ها بعد از توزین، با داروی کلرال هیدرات (مرک، آلمان) به‌میزان ٤۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند. جراحی مدل‌سازی انسداد شریان میانی مغز یا همان MCAO مطابق دستورالعمل Longa و همکارانش انجام شد (۱۳). به‌طور خلاصه، تحت جراحی میکروسکوپی، یک نخ بخیه نایلون ۰تا ۳ از طریق تنه شریان کاروتیدی خارجی وارد رگ شریانی راست شد و تا رسیدن به شریان مغزی قدامی از میان شریان کاروتیدی داخلی با پتریگوپالاتین بسته ادامه داده شد. در اثر تماس نخ بخیه ACA (Anterior Cerebral Artery) جریان خون از هر طرف به MCA (Middle Cerebral Artery) بسته شد. این بسته شدن از طریق احساس مقاومت در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر طول نخ از تنه ECA (External Carotid Artery) مشخص گردید. بعد از ٦۰ دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت. دمای بدن از طریق رکتوم با کمک دماسنج دیجیتالی (Geratherm Color, Germany) اندازه‌گیری و در حدود ۳۷ درجه‌ی سلسیوس حفظ شد. بعد از جداسازی سر حیوان، مغز خارج شد. مخچه، پل مغزی، و پیازهای بویایی جدا شدند و وزن خالص نیمکره‌های مغز (WW) اندازه‌گیری شد. سپس وزن خشک (DW) بعد از قرار گرفتن ٢٤ ساعت در آون با دمای ۱۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد اندازه‌گیری شد. در نهایت، محتوی آب مغز بر اساس فرمول (۱۰۰×[(WW-DW)/WW]) اندازه‌گیری شد (١٤). در پایان روز سی‌ام تمام موش‌ها از طریق تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کشته شدند و مغزشان بعد از جدا کردن سرشان به سرعت خارج شده و نیمکره‌ی راست مغز از سایر قسمت‌های مغز مثل نیمکره‌ی چپ و مخچه و پل مغزی جدا شده، در دمای ۸۰- درجه‌ی سیلسیوس برای آنالیزهای لیپیدی نگهداری شد. نمونه‌ی مغزی با ۵ میلی‌لیتر کلروفورم و متانول با حجم ۱ به ۱ و ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر روی مگنتیک استیرر در دمای اتاق به مدت حداقل ۸ ساعت گذاشته شد و با این روش کل لیپیدها از بافت مغزی جداسازی شد. بعد از ۸ ساعت نمونه از روی استیرر برداشته، به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰g سانتریفیوژ می‌شود سپس سوپرناتانت برداشته شده و رسوب باقیمانده و ظرفی که مغز در آن هموژن شده را با ۲ میلی‌لیتر کلروفورم و متانول با حجم ۱ به ۱ شسته و دوباره سانتریفیوژ می‌کنیم و سوپرناتانت را برداشته و باسوپرناتانت اولی ترکیب می‌کنیم و در دمای ٤ درجه‌ی سیلسیوس برای جداسازی و خالص سازی و شناسایی لیپیدها نگهداری شد. جداسازی لیپیدها با استفاده از ستون کروماتوگرافی DEAE - sephadex انجام گرفت. ستون بعد از آماده سازی دو بار با حلال A که شامل کلروفورم، متانول و آب با حجم ۸:٦۰:۳۰ بود شسته شد و لیپیدهای خنثی در حلال A جمع‌آوری شدند که این‌ها شامل کلسترول و کلسترول استر و تری‌گلیسرید بودند (۱۵). لیپیدها بر روی پلیت

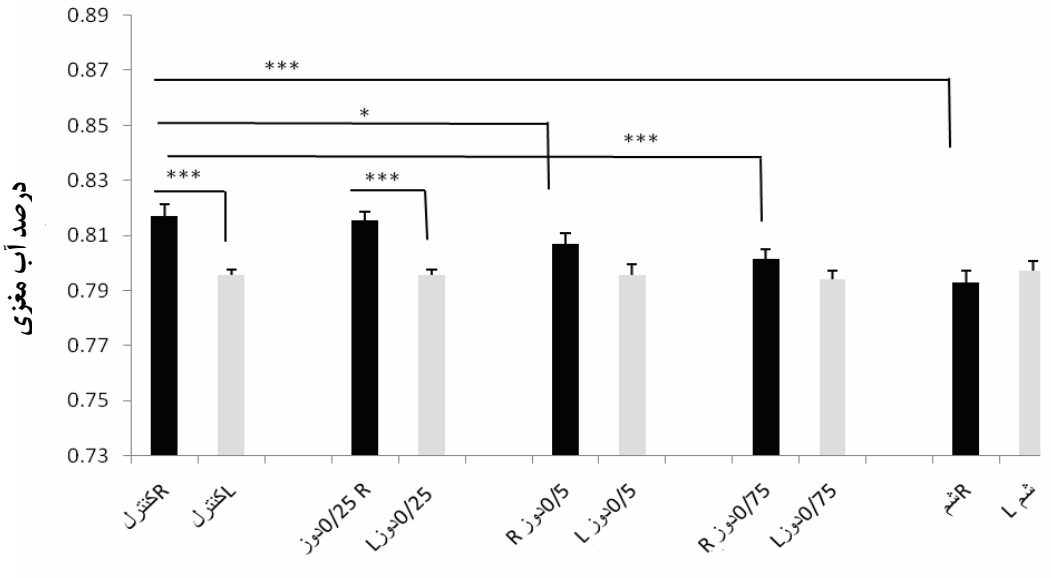
Archive of SID

www.SID.ir

۱۰× ۲۰ سیلیکاژل HPTLC ۶۰ , (مرک و آلمان) با استفاده از دستگاه HPTLC مدل Camag – linomat auto TLC – spotter نقطه گذاری شدند. بعد از اتمام نقطه گذاری پلیت‌ها در بافری که شامل کلروفرم، متانول، اسید استیک و اسید فرمیک (با حجم ۶۵:۳۵:۲:۱) بود غوطه‌ور شدند تا بافر تا ارتفاع ۴/۵ سانتی‌متری پلیت بالا رود؛ سپس از بافر خارج شده، خشک شد و در بافر دوم که شامل هگزان، دی ایزوپروپیل اتر، اسید استیک با حجم ۶۵:۳۵:۲ غوطه‌ور گشت تا بافر تا ارتفاع ۱۰ سانتی‌متری پلیت حرکت کند و لیپیدها بر روی باندهای جدا در پلیت قرار گیرند. لیپیدهای خنثی روی پلیت با استفاده از معرف کوپریک استات ۳ درصد در محلول ۸ درصد اسید فسفریک به دنبال حرارت دادن در آون با دمای ۱۶۰ تا ۱۷۰ درجه‌ی سیلسیوس به مدت ۷ دقیقه ظاهر شدند و سپس پلیت‌ها توسط دستگاه اسکنر در طول موج ۳۵۰ نانومتر اسکن شد (۱۶). اندازه‌گیری میزان ادم مغزی با استفاده از آزمون آنوای یکطرفه و روش مقایسه‌ی میانگین‌ها به روش LSD انجام شد. ارتباط بین سطح لیپیدهای مغزی و میزان ادم مغزی با استفاده از آزمون Pearson Correlation انجام شد و P<۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ایسکمی موضعی مغزی سبب افزایش معنی‌دار آب مغزی در نیمکره‌ی آسیب دیده (نیمکره‌ی راست) در مقابل نیمکره‌ی سالم در گروه کنترل می‌شود. دوزهای ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن روغن زیتون بکر محتوی آب مغزی را در نیمکره آسیب دیده کاهش دادند و کاهش ادم مغزی در این دو گروه دیده شد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود. در حالی‌که در دوز ۰/۲۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن روغن زیتون این کاهش معنی‌دار نبود. همچنین میزان محتوی آب مغزی بین نیمکره‌ی راست و چپ گروه روغن زیتون با دوز ۰/۲۵ میلی‌لیتر معنی‌دار بود، در حالی‌که در دوز۰/۷۵ و ۰/۵ میلی لیتر اختلافی در میزان آب مغزی بین دونیمکره وجود نداشت (نمودار ۱).



دوز روغن زیتون میلی‌لیتر بر کیلوگرم R: نیمکره‌ی راست مغزی L: نیمکره‌ی چپ مغزی

نمودار ۱: نمودار مقایسه‌ی میزان ادم مغزی در گروه‌های آزمایشی

www.SID.ir
Archive of SID

روغن زیتون بکر خوراکی باعث افزایش سطح کلسترول در دوز ۰/۵ میلی‌لیتر (۵۹ ± ۲۷۴۲/۳) نانوگرم بر میلی‌گرم وزن تر مغز) و همچنین باعث افزایش سطح کلسترول در دوز ۰/۷۵ میلی‌لیتر (۲۹۶/٦ ± ۳۰۲۸/۸ نانوگرم بر میلی‌گرم وزن تر مغز)، روغن زیتون بکر خوراکی باعث افزایش سطح کلسترول استر مغزی در دوزهای ۰/۵ (۱۳٦ ± ۱۱۰۸/٦ نانوگرم بر میلی‌گرم وزن تر مغز) و ۰/۷۵ (۱۷۵±۱٦٤٤ نانوگرم بر میلی‌گرم وزن تر مغز) می‌شود. روغن زیتون بکر در دوز ۰/۲۵ (۲۳٤/۳± ۳۹۵۹/۹ نانوگرم بر میلی‌گرم وزن تر مغز)، دوز ۰/۵ (۲۱۹/۵± ۵۱٤۱/۳ نانوگرم بر میلی‌گرم وزن تر مغز) و دوز ۰/۷۵ (۱۰۱٦ ± ۵۷۹۳/۳ نانوگرم بر میلی‌گرم وزن تر مغز) باعث افزایش سطح تری‌گلیسرید مغزی گردید. ارتباط معنی‌داری بین افزایش سطح کلسترول استر (R^2=۰/۳ و P<۰/۰۵) و تری‌گلیسرید مغزی (R^2=۰/۲ و P<۰/۰۵) با کاهش ادم مغزی در گروه روغن زیتون با دوز ۰/۵ وجود داشت. همچنین در گروه روغن زیتون با دوز ۰/۷۵، بین افزایش سطح کلسترول (R^2= ۰/۱ و P<۰/۰۵)، کلسترول استر (R^2=۰/۳۱ و P< ۰/۰۵) و تری‌گلیسرید مغزی (R^2=۰/۲۹ و P<۰/۰۵) با کاهش ادم مغزی، ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. هیچ ارتباط معنی‌داری بین افزایش سطح کلسترول، کلسترول استر و تری‌گلیسرید مغزی و کاهش ادم مغزی در گروه روغن زیتون با دوز ۰/۲۵ در مقایسه با گروه کنترل وجود نداشت.

بحث

در این مطالعه دیده شد که مصرف خوراکی روغن زیتون بکر باعث افزایش سطح کلسترول و کلسترول استر مغزی در گروه‌های آزمایشی گردید. سد خونی- مغزی با حضور اتصالات محکم شناخته می‌شود. اتصالات محکم مناطقی از غشا هستند که کلسترول بیشترین غلظت را در این مناطق دارد (۱۷). سطح کلسترول مغزی از طریق تبدیل کلسترول به S-۲٤ هیدروکسی کلسترول (۲٤-OH-Chol) که از سد خونی- مغزی خیلی راحت‌تر از کلسترول عبور می‌کند، تنظیم می‌شود (۱۸).

تشکیل ادم بعد از ایسکمی و خونرسانی مجدد با ناتوانی سد خونی- مغزی برای حفظ گرادیان یون‌ها همراه است. کلسترول استر مهم‌ترین حامل و شکل ذخیره‌ای کلسترول در ذرات لیپوپروتئین و اکثر انواع سلول‌هاست. آستروسیت‌ها و زوایدپایی آن‌ها مویرگ‌های مغزی را غلاف دار کرده و نقش مهمی در حفظ سد خونی- مغزی دارند. در ایسکمی مغزی آستروسیت ها متورم شده و سد خونی- مغزی تخریب می‌شود (۱۸). تقریبا ۷۰ درصد کلسترول مغز در غشای میلینی است که توسط الیگودندروسیت‌ها اطراف آکسون‌ها پیچیده شده است. نورون‌ها به فرایندهای پرانرژی از سنتز کلسترول در آستروسیت‌ها متکی هستند. آستروسیت‌ها مهم‌ترین قسمت در مغز برای سنتز کلسترول هستند (۱۸). تیمار با روغن زیتون باعث افزایش کلسترول و کلسترول استر مغزی می‌شود و شاید از این طریق باعث افزایش استحکام پذیری سد خونی - مغزی در برابر تشکیل ادم مغزی گردد. هر مولکول کلسترولی که وارد یا خارج CNS می‌شود باید از سد خونی- مغزی عبور کند (۱۹). در آزمایشی رت‌های اسپیراگودالی به ۵ گروه تقسیم شدند که شامل گروه روغن زیتون، گروه مارگارین، گروه روغن سویا و گروه روغن آفتابگردان و گروه کره که هر کدام به میزان ۱۵ میلی‌گرم بر ۱۰۰ گرم وزن بدن روغن به‌مدت ۸ هفته تیمار شدند و اثر این تیمارها بر کلسترول و تری‌گلیسرید مغز بررسی شد. نتایج نشان داد سطح کلسترول و تری‌گلیسرید مغز در تمام گروه‌ها نسبت به کنترل بالاتر است به غیر از سطح تری‌گلیسرید مغز در گروه مارگارین سطح کلسترول در گروه روغن زیتون به طور چشمگیری نسبت به سایر

Archive of SID

www.SID.ir

گروه‌ها بالاتر است به غیر از گروه روغن آفتابگردان سطح تری‌گلیسرید مغز درگروه روغن زیتون نسبت به سایر گروه‌ها به طور چشمگیری بالاتر است به جز گروه روغن سویا. کلسترول برای سنتز غشا و فعالیت‌های دیگر سلول‌ها به کار می‌رود (۲۰). با توجه به نتایج این آزمایش‌ها می‌توان گفت که ممکن است مصرف روغن‌های محیطی که سطح کلسترول و کلسترول استر موجود در گردش سیستمیک را افزایش می‌دهند می‌تواند باعث افزایش سطح کلسترول و کلسترول استر مغزی شود. ادم مغزی بعد از ایسکمی و خونرسانی مجدد باعث تخریب سد خونی - مغزی می‌شود. ادم مغزی در ابتدا در نواحی پنومبرا که هنوز مقداری خونرسانی می‌شوند اتفاق می‌افتد. در مدل ایجاد ادم مغزی در جوندگان ۸ ساعت پس از بستن دایمی شریان میانی مغزی و ادم مغزی بیشتر در ناحیه مجاور کانون سکته دیده می‌شود. ادم مغزی توسط نیروهای جلوبرنده مثل جریان یون‌های سدیم و پتاسیم و جریان آب به سمت ناحیه‌ای که اصلا خونرسانی نمی‌شود جریان می‌یابد. ادم ایجاد شده باعث تخریب سد خونی - مغزی می‌شود. شکسته شدن سد خونی- مغزی و وقوع هموراژی می‌تواند نتیجه‌ی فعال شدن متالوپروتئینازهای ماتریکسی MMPs(Matrix Metalloproteinases) باشد (۲۱). همچنین MMPها باعث تخریب پروتئین‌های مسوول ایجاد اتصالات محکم از جمله اکلودین و کلودین در طی ایسکمی و خونرسانی مجدد می‌شوند. طبق اصل استارلینگ، درک چگونگی ایجاد ادم به شناخت دو فاکتور نیاز دارد. فاکتور اول، شیب فشارهای هیدروستاتیک و اسمزی است و فاکتور دوم نفوذپذیری مویرگ‌هاست. عبور و مرور از سلول‌های اندوتلیالی، از طریق کانال‌های یونی، پینوسیتوز و اتصال‌های محکم بین سلول‌های اندوتلیالی صورت می‌گیرد. اختلال در عملکرد هر کدام از این فاکتورها می‌تواند سبب بروز ادم مغزی شود (۲۲). مهار التهاب توسط ترکیبات فنولی روغن زیتون می‌تواند علت حفظ جامعیت سد خونی- مغزی طی آسیب ایسکمی-خونرسانی مجدد باشد. مثلا ترکیبات فنولی VOO (Virgin Olive Oil)می‌توانند با مهار فعالیت فاکتور رونویسی NFκB از فعال شدن MMP۹ و در نتیجه از تخریب سد خونی- مغزی جلوگیری کرده و باعث کاهش میزان ادم مغزی شوند. مطالعات نشان داده‌اند که تیمار با VOO، سبب کاهش نیتریت- نیترات در مقایسه با گروه شاهد می‌شود که این اثر VOO بر روی جمع شدن NO (Nitric Oxide)، احتمالا به علت کاهش فعالیت iNOS (Nitric Oxide Synthase) است (۱۱).

نتیجه گیری

بر اساس نتایج، روغن زیتون بکر می‌تواند با تغییر سطح لیپیدهای مغزی و کاهش ادم مغزی به‌عنوان یک گزینه ایده آل برای پیش درمان ایسکمی مغزی به‌صورت تنها و یا کمک دارویی در نظر گرفته شود. با این حال مطالعات بیشتری برای مشخص کردن مکانیسم‌های درگیر در اعمال این تغیرات مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر

در پایان بر خود لازم می‌دانیم از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد؛ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کلیه‌ی عزیزانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، قدردانی نماییم.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1- Margaill S, Plotkin M, Lerouet D. Antioxidant strategies in the treatment of stroke. *Free Radic Biol Med*. 2005; 39: 429-443.

2- Flamm ES, Demopoulos HB, Seligma ML, Poser RG, Ransohoff J. Free radicals in cerebral ischemia. *Stroke.* 1978; 9: 445-447.

3- David SW, Huaxin S, Ines BH. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol*. 2004; 207: 3221-3231.

4- Wang L, Geng C, Jiang L, et al. The anti atherosclerotic effect of olive leaf extract is related to suppressed inflammatory response in rabbits with experimental atherosclerosis. *Eur J Nutr*. 2008; 47: 235-243.

5- Omar SH. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Sci Pharm.* 2010; 78: 133-154.

6- Visioli F, Poli A, Galli C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev*. 2002; 22; 65-75.

7- 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.

8- Stupans I, Kirlich A, Tuck KL, Hayball PJ. Comparison of radical scavenging effect, inhibition of microsomal oxygen free radical generation, and serum lipoprotein oxidation of several natural antioxidants. *J Agric Food Chem*. 2002; 50: 2464-2469.

9- Andreadou I, Iliodromitis EK, Mikros E, et al. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *J Nutr*. 2006; 136: 2213-2219.

10- Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasoulian B, Zeinanloo AA, Khoshbaten A. Dietary virgin olive oil reduces blood brain barrier permeability, brain edema, and brain injury in rats subjected to ischemia-reperfusion. *Sci World J.* 2010; 10: 1180-1191.

11- Gonzalez-Correa JA, Navas MD, Lopez-Villodres JA, Trujillo M, Espartero JL, Cruz JP. Dietary virgin olive oil reduces oxidative stress and cellular damage in rat brain slices subjected to hypoxia- reoxygenation. *Lipids*. 2007; 42: 541-7.

12- Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr*. 2004; 7; 959–963.

13- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989; 20: 84-91.

14- Bigdeli MR, Hajizadeh S, Froozandeh M, et al. Normobarichyperoxia induces ischemic tolerance and upregulation of glutamate transporters in the rat brain and serum TNF-α level. *Exp Neurol*. 2008; 212: 298-306.

15- Denny CA, Kasperzyk JL, Gorham KN, Bronson RT, Seyfried TN. Influence of caloric restriction on motor behavior, longevity, and brain lipid composition in sandhoff disease mice. *J Neurosci Res*. 2006; 83: 1028-1038.

16- Macala LJ, Yu RK, Ando S. Analysis of

Archive of SID

www.SID.ir

brain lipids by high performance thin-layer chromatography and densitometry. *J Lipid Res*. 1983; 24: 1243-1250.

17- Jason D, Richard D, and Stephen D. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood–brain barrier. *Trends Neurosci*. 2001; 24: 719-725.

18- Owen RW, Giacosa A, Haubner R, Spiegelhalder B, Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer*. 2000; 36: 1235-47.

19- Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood brain barrier. *Annu Rev Neurosci*. 1999; 22: 11-28.

20- Kurban S, Mehmetoglu I, Yilmaz G, Effect of diet oils on lipid levels of the brain rats. *Ind J Clin Biochem*. 2007; 22: 44-47.

21- Pfrieger FW. Outsourcing in the brain: do neurons depend on cholesterol delivery by astrocyte. *Bioessays*. 2003; 25: 72-78.

22- Ashai M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock- out on the proteolysis of blood- brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci*. 2010; 21: 7724-7732.

Archive of SID

www.SID.ir

The Effect of Dietary Virgin Olive Oil on Brain Lipid Levels and Brain Edema in Rat Stroke Models

Rabiei Z[1], Bigdeli MR[2], Asadi M[3]

[1]Medical Plants Research Center, Shahr-e-kord University of Medical Sciences, Shahr-e-kord, Iran

[2]Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

[3]Shahr-e-kord University of Medical Sciences, Shahr-e-kord, Iran

Corresponding Author: Bigdeli MR, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Email: bigdelimohammadreza@yahoo.com

Received: 15 Oct 2012 **Accepted:** 29 Apr 2013

Background and Objective: Stroke is the third most common cause of death in industrialized countries after cardiovascular diseases and cancer. Despite numerous defenses, the brain is vulnerable to oxidative stress resulting from ischemia and reperfusion. Due to the relationship between olive oil consumption and low cardiovascular mortality and morbidity, this study was accomplished to investigate the relationship between dietary virgin olive oil (VOO) on brain lipids and formation of brain edema in rat stroke models.

Materials and Methods: In this experimental study 60 Wistar rats were divided into five groups. First and second groups (control and sham) received distilled water, while all three treatment groups received oral VOO for 30 days (0.25, 0.5 and 0.75 ml/kg/day respectively). Two hours after the last dose, each main group was subdivided into two additional groups of middle cerebral artery occlusion (MCAO) for the assessment of neuropathology (brain edema) and intact group for brain lipid analysis. Data were analyzed using one way Anova LSD tests and Pearson correlation.

Results: Pretreatment by VOO increased the brain cholesterol ester and cholesterol levels in doses of 0.5 and 0.75 ml/kg/day. VOO in all three doses increased the brain triglyceride levels ($p<0.05$). Oral administration of VOO in doses of 0.5 and 0.75 reduced brain edema in mice.

Conclusion: Results suggest that VOO may be taken as a valuable alternative for the pretreatment of ischemia via inducing some changes in lipid profile and decreasing brain edema.

Keywords: Virgin olive oil, Brain triglyceride, Cholesterol, Brain edema

Archive of SID

www.SID.ir