

## ЛЕКОВИТА СВОЈСТВА ЛИСТА МАСЛИНЕ (*Olea europaea* L.)

Декански Д.<sup>1</sup>, Јанићијевић-Худомал С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за истраживање и развој, Галеника а.д., Београд

<sup>2</sup>Институт за фармакологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## MEDICINAL FEATURES OF OLIVE LEAF (*Olea europaea* L.)

Декански Д.<sup>1</sup>, Јанићијевић-Худомал С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>R&D Institute, Galenika a.d. Beograd, Serbia

<sup>2</sup>Institute of Pharmacology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Interest in the olive leaf and its chemical constituents has recently been increasing. Its benefits, however, have been known for centuries, and it has been traditionally used to prevent and treat diseases. The main constituent of the olive leaves is oleuropein one of iridoide monoterpenes, which is thought to be responsible for pharmacological effects. Furthermore, the olive leaves contain triterpenes including oleanolic and maslinic acid, flavonoides (luteolin, apigenine, rutin...), and chalcones (olivin, olivin-diglucoside). Its chemical content makes olive leaf one of the most potent natural antioxidant. Olive leaf is used to enhance the immune system, as an antimicrobial and in heart disease. Folk medicine uses also include hypertonia, arteriosclerosis, rheumatism, gout, diabetes mellitus, and fever. Recently, experimental animal studies have demonstrated hypoglycemic, hypotensive, antiarrhythmic, and vasodilator effects, as well as spasmolytic effect on the intestinal smooth muscle. Antibacterial, antiviral and antiinflammatory activity were also confirmed. The beneficial properties of olive leaf are further enhanced by the bioavailability of its polyphenolic constituents, which are readily absorbed through the gastrointestinal tract, resulting in significant levels in the circulation. Clinical studies to confirm experimental results are needed.

**Key words:** Olive leaf, Oleuropein, Antioxidants.

### САЖЕТАК

Интересовање за примену листа маслине у превенцији и терапији болести порасло је тек у скорије време, иако је то традиционални лек који се вековима користи. Главни састојак за који се, углавном, везује фармаколошко дејство је олеуропеин, који припада групи пиридоидних монотерпена, а присутни су и тритерпени укључујући олеаноличну и маслиничну киселину, флавоноиди (лутеолин, апигенин, рутин) и халкони (оливин и оливин диглукозид). Захваљујући свом саставу, лист маслине се сврстава у ред најмоћнијих природних антиоксиданаса. У народној медицини, користи се за јачање одбрамбене способности организма, за лечење различитих инфекција, код болести срца и крвних судова, реуматизма, гихта, шећерне болести и "грознице". У новије време, многобројне студије на експерименталним животињама показују његово хипогликемијско, хипотензивно, антиаритмијско, вазодилаторно, као и спазмолитично дејство на глатку мускулатуру прева, али и антибактеријско, антивирусно и антиинфламаторно дејство. У прилог примени маслиновог листа иде и биолошка расположивост његових полифенолних састојака, који се брзо ресорбују у гастроинтестиналном тракту и у значајној мери су присутни у циркулацији. Свакако остаје да се експериментално добијени резултати потврде у клиничким студијама.

**Кључне речи:** Лист маслине, Олеуропеин, Антиоксиданси.

### УВОД

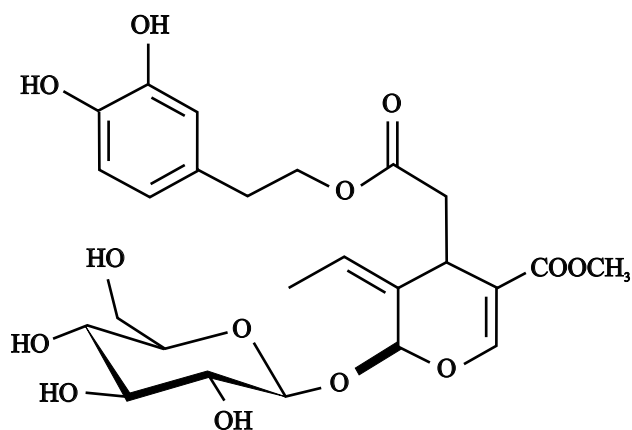
Маслина (*Olea europaea*) је врста ниског зимзеленог дрвета које припада фамилији (*Oleaceae*). На основу фосилних остатака пронађених на тлу данашње Сирије, научници су време од пре око 6 000 година одредили као почетак њеног култивисања (1). Око 90% стабала маслине расте у подручју Медитерана, а култивисана је и у другим, сличним климатским подручјима Америке и Аустралије.

Иако је углавном плод маслине тај који закупа највећу пажњу и који се највише користи, било као такав или у облику производа, маслиновог уља, све више се у медицинске сврхе користи и други део ове биљке-лист. Листови маслине су елипсасти облика, дугуљаста, кожаста, са тамнозеленим лицем и сребрнастосивим наличјем и веома кратком дршком (2).

Гранчица маслиновог дрвета од давнина представља симбол мира, плодности, снаге, оданости, изобиља и дуговечности. Интересовање стручне и научне јавности за лист маслине порасло је тек у скорје време, иако је то традиционални лек који се користи вековима, боље речено, хиљадама година. У древном Египту су га употребљавали за мумифицирање, на Криту се користио за "чишћење рана" још 3 500 година пре нове ере. Први писани документ о примени листа маслине у терапијске сврхе (лечење маларије) датира из средине 19. века (3, 4, 5).

Као традиционални лек, у народној медицини, лист маслине се користи за поспешивање одбрамбене способности организма, као антимикуробни, антиоксидантни и кардиопротективни лек, код хипертензије, артериосклерозе, реуматизма, гихта (костобоље), шећерне болести и "грознице" (6), мада до данас не располажемо валидним подацима о његовој клиничкој ефикасности. Тако, на почетку 21. века долазимо у ситуацију да крећемо од самог почетка, од аналитичких студија, *in vitro* испитивања, тестирања на експерименталним животињама на различитим моделима... Надамо се да сва ова испитивања воде добро вођеним клиничким студијама, као једино прихватљивом доказу клиничке ефикасности.

Тренутно је у свету, лист маслине комерцијално доступан у облику капсула, таблета и капи за оралну примену у којима се налази као екстракт. Екстракцијом се постиже већа концентрација главног активног састојка, олеуропеина, за који се углавном и везују фармаколошка својства листа маслине. Олеуропеин припада групи пиридоидних монотерпена. Поред њега, у саставу листа маслине присутни су и тритерпени укључујући олеаноличну и маслиничну киселину, флавоноиди (лутеолин, апигенин, рутин) и халкони (оливин и оливин диплукозид). (6, 7, 8)



Слика 1. - Олеуропеин-хемијска структура.

Захваљујући свом саставу, лист маслине се сврстава у ред најмоћнијих природних антиоксиданаса. Већи број истраживања потврђује антиоксидативни потенцијал, како целовитог екстракта листа маслине (9), тако и његових састојака (10, 11, 12, 13, 14). Оксидати-

вни стрес је један од важних чинилаца у патогенези многих болести, тако да ткивни антиоксидативни статус представља кључни фактор настанка и развоја патолошких промена, као и у спречавању настанка компликација болести.

Епидемиолошки подаци указују на мању инциденцу кардиоваскуларних обољења у медитеранској регији у односу на остатак Европе (15). Овакав резултат се повезује са традиционалном медитеранском дијетом (16), за коју је карактеристична велика заступљеност маслиновог уља и маслина. Већина полифенолних једињења која су присутна у маслиновом уљу и плоду јесу управо олеуропеин и производи његове хидролизе, тирозол и хидрокситирозол, за које се везује смањење интензитета липидне пероксидације и поспешивање ткивне антиоксидантне заштите (17-19). Имајући у виду да слободни кисеонички радикали у знатној мери учествују у патогенези атеросклерозе оксидацијом LDL-а, јасно је колика је улога тзв. "хватача радикала" у спречавању овог процеса и зашто се у превенцији атеросклерозе толико препоручује исхрана богата полифенолним састојцима (20, 21). Даље, познато је да је хиперхолестеролемија један од главних фактора морбидитета и морталитета када су у питању кардиоваскуларне болести, јер доводи до дисфункције ендотела крвних судова (22). Експериментално је доказано да дневна доза олеуропеина од 10 или 20 mg/kg, примењена у току 6 недеља код зечева са хиперхолестеролемијом, доводи до значајног пада нивоа укупног холестерола и триглицерида (23). Ова студија не само да потврђује раније публиковане резултате добијене на зечевима (24) и на тзв. хиперхолестеролемијским пацовима (25), него као прва *in vivo* експериментална студија на моделу инфаркта миокарда, охрабрује будућу примену олеуропеина у терапији коронарне болести.

Вазодилаторно дејство листа маслине показано је на моделу изоловане аорте још 1991. године (26). Cherif и сар. су пет година касније публиковали резултате клиничке студије рађене на малом броју пацијената са есенцијалном хипертензијом (12 пацијената који раније нису добијали никакву терапију плус 18 пацијената који су раније лечени диуретицима или бета блокаторима). Свим пацијентима је давано 400 mg екстракта листа маслине 4 пута дневно и код свих је забележен значајан хипотензивни ефекат ( $p < 0,001$ ). Аутори су забележили и мањи, али значајан пад гликемије, као и то да нико од пацијената није пријавио ниједан нежељени ефекат (27).

Поред ових охрабрујућих резултата, антихипертензивни ефекат се у смислу комплетне слике кардиопротективног дејства листа маслине и његових састојака и даље интензивно проучава на експерименталним моделима (28-30). Овом дејству се додају и кардиотонично и антиаритмично дејство (31).

Антиоксидативни приступ је био покушај да се објасни и механизам спречавања оштећења ткива бубрега и јетре код пацова којима је стрептозотоцином индукван дијабетес, а којима је апликован екстракт листа маслине (9). Још 1992. године експериментално је доказано његово хипогликемијско дејство, како код пацова

са нормалном гликемијом, тако и код оних код којих је индукован дијабетес (32). Новије истраживање то доказује, али и објашњава механизам дејства, јер добијени резултати указују на то да је код зечева код којих је дијабетес индукован алоксаном, олеуропеин довео до смањења маркера оксидативног стреса и последичног хипогликемијског дејства (33).

Посебно подручје у коме се до данас истражује ефикасност листа маслине и његових састојака јесу инфекције, како бактеријске тако и вирусне. Све већи проблем резистенције микроорганизама према постојећим антибиотикима намеће потребу да се знају и развију нови антимикробни лекови, тако да су бројне студије које се данас спроводе фокусиране на антимикробна својства активних супстанци које потичу из биљака које се у народу традиционално користе за сузбијање инфекција (34). Иако се за лечење маларије препоручује још средином 19. века, ширу примену у лечењу различитих инфекција лист маслине добија тек након опсежног *in vitro* испитивања на АТСС сојевима и клиничким изолатима. У прилог примени маслиновог листа иде и биолошка расположивост његових полифенолних састојака, који се брзо ресорбују у гастроинтестиналном тракту и у значајној мери су присутни у циркулацији (35, 36). Дугачак је списак хуманих патогених микроорганизама (више од 120 сојева) на којима су истраживачи испитивали антимикробно дејство састојака листа маслине. На крају сваког од тих истраживања стоји закључак да се лист маслине мора узети у обзир као могући извор потентних антимикробних састојака (37-40).

Последњих неколико година су у знаку испитивања њиховог антивирусног дејства. У САД је 2000. године патентирано антивирусно дејство олеуропеина за вирусна обољења укључујући херпес, мононуклеозу и хепатитис (41). Пар година касније публиковани су и резултати о дејству екстракта листа маслине код вируса имунодефицијенције, где у дози од 1 mg/ml није показао токсични ефекат на нормалне хумане ћелије (42) и код рабдовируса хеморагичне септикемије (43).

Поред антивирусног, интензивно се проучава и антитуморско дејство листа маслине и резултати су више него обећавајући (44). Показано је да олеуропеин агликон индукује програмирану ћелијску смрт (апоптозу) код HER2-ћелија карцинома дојке (45) и да екстракт листа маслине индукује апоптозу HL-60 ћелија хумане промијелоцитне леукемије (46).

Листи горе наведених дејстава листа маслине придружују се и мање испитивано радиопротективно дејство (47), антиинфламаторно дејство за које је у *in vitro* студији показано да је заслужна инхибиција комплекса (48), утицај на ниво хормона тиреоидне жлезде (49) и спазмолитично дејство на глатку мускулатуру црева (50).

Из свега горе наведеног јасно је да лист маслине крије бројна лековита својства, намерно кажемо "крије", јер је више него очигледно да је у питању "фармаколошки трезор", који је вековима био доступан само "привилегованим" житељима Средоземља. Отварајући га постепено и рекло би се, бојажљиво, налазимо скривено благо за које до данас нема довољно храбрости да

се пружи свима. Остаје нејасно зашто нема великих клиничких студија које би потврдиле експерименталне резултате и зашто и данас лутамо између симболике листа маслине, његове традиционалне примене и научно заснованих чињеница и доказа. Очигледно је да лакше посежемо за хемијски синтетисаним молекулима, него за природно укомпонованим комплексом једињења које нисмо у стању да у потпуности докучимо.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zohary D., Spiegel-Roy P.: Beginnings of fruit growing in the old world. *Science* 1975; 187(4174):319-27.
- USDA, NRCS. The Plants Database (<http://plants.usda.gov>). National Plant Data Center.
- Chevallier A.: *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. New York, NY: DK Publishing; 1996.p.239.
- Weiss R.F.: *Herbal Medicine*. Meass AR, trans. Beaconsfield, England: Beaconsfield Pub. Ltd.; 1988.p.160-1.
- Bruneton J.: *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. Paris, France: Lavoisier Publishing; 1995.p.487-89.
- PDR for Herbal Medicine. 2nd edition, Fleming T. editor. Montvale, New Jersey: Medical Economics Company; 2000. p. 556-7.
- Meirinhos J., Silva B.M., Valentao P. et al.: Analysis and quantification of flavonoidic compounds from Portuguese olive (*Olea europea* L.) leaf cultivars. *Nat Prod Res* 2005; 68:189-95.
- Pereira A.P., Ferreira I.C., Marcelino F. et al.: Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules* 2007;12(5):1153-62.
- Onderoglu S., Sozer S., Erbil K.M. et al.: The evaluation of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by streptozotocin administration to rats. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(11):1305-12.
- Andreadou I. et al.: The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *The Journal of Nutrition* 2006; 136: 2213-19.
- Speroni E., Guerra M.C., Minghetti A. et al.: Oleuropein evaluated *in vitro* and *in vivo* as an antioxidant. *Phytother Res* 1998;12: S98-100.
- Benavente-Garcia O., Castillo J., Lorente J. et al.: Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europea* L. leaves. *Food Chemistry* 2000;68(4):457-62.
- Nijveldt R.J. et al.: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:418-25.
- Briante R., Paturmi M., Terenziani S., Bismuto E., Febbraio F., Nucci R.: *Olea europaea* L. leaf extract and derivatives: antioxidant properties. *J Agric Food Chem*. 2002; 50(17):4934-40.
- Keys A., Menotti A., Aravanis C.: The seven countries study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-54.
- Renaud S., Ce Lorigeril M., Delaye J. et al.: Cretan Mediterranean diet for the prevention of coronary hearth disease. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1360-7.
- Stupans I., Kirlich A., Tuck K.L., Hayball P.J.: 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: 2464-9.
- Visioli F., Bellomo G., Galli C.: Free radical scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem Biophys Res Comm* 1998; 247:60-64.

19. Visioli F., Bellomo G., Montedoro G., Galli C.: Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis* 1995;117:25-32.
20. Carluccio M.A., Siculella L., Ancora M.A. et al.: Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:622-9.
21. Kris-Etherton P.M., Hecker K.D., Bonanome A. et al.: Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113:71S-88.
22. Szilvassy Z., Ferdinandy P., Szilvassy J. et al.: The loss of pacing-induced preconditioning in atherosclerotic rabbits: role of hypercholesterolemia. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:2559-69.
23. Andreadou I., Iliodromitis E.K., Mikros E. et al.: The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *J Nutr* 2006;136:2213-2219.
24. Coni E., Di Benedetto R., Di Pasquale M. et al.: Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low-density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids* 2000;35:45-54.
25. Fki I., Bouaziz M., Sahnoun Z., Sayadi S.: Hypocholesterolemic effects of phenolic-rich extracts of ChemLali olive cultivar in rats fed a cholesterol-rich diet. *Bioorg Med Chem* 2005;13:5362-70.
26. Zarzuelo A., Duarte J., Jimenez J., Gonzales M., Utrilla M.P.: Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Med.* 1991; 57:417-419.
27. Cherif S., Rahal N., Haouala M. et al.: A clinical trial of a titrated *Olea* extract in the treatment of essential arterial hypertension *J Pharm Belg*, 1996;51(2):69-71.
28. Khayyal M.T. et al.: Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(11):797-802.
29. Somova L.I., Nadar A., Rammanan P., Shode F.O.: Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension. *Phytomedicine*. 2003;10(2-3):115-21.
30. Somova L.I., Shode F.O., Rammanan P., Nadar A.: Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J Ethnopharmacol.* 2003;84(2-3):299-305.
31. Somova L.I., Shode F.O., Mipando M.: Cardioprotective and anti-dysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. *Phytomedicine* 2004;11(2-3):121-9.
32. Gonzalez M., Zarzuelo A., Gamez M.J., et al.: Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Med.* 1992; 58(6):513-515.
33. Al-Azzawie H.F., Alhamdani M.S.: Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci* 2006;78:1371-77.
34. Cowan M.M.: Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:564-82.
35. Vissers M.N., Zock P.L., Roodenburg A.J.C., Leenen R., Katan M.B.: Olive oil phenols are absorbed in humans. *J Nutr* 2002;132:40917.
36. Visioli F., Galli C., Bornet F. et al.: Olive oil phenolics are dose-dependently absorbed in humans. *FEBS Lett* 2000;468: 159-160.
37. Bisignano G., Tomaino A., Lo Cascio R., Crisafi G., Uccella N., Saija A.: On the in vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. 1999; 51:971-974.
38. Furneri P.M., Marino A., Saija A., Uccella N., Bisignano G.: *In vitro* antimycoplasmal activity of oleuropein. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 20:293-296.
39. Markin D., Duek L., Berdicevsky I.: In vitro antimicrobial activity of olive leaves. *Mycoses*. 2003; 46:132-136.
40. Pereira A.P., Ferreira I.C., Marcelino F. Et al.: Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules*. 2007;12(5):1153-62.
41. Fredrickson W.R.: Inventor; F&S Group, Inc., assignee. Method and composition for antiviral therapy with olive leaves. US Patent 6 117 884. September 12, 2000.
42. Lee-Huang S., Zhang L., Huang P.L., Chang Y.T.: Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;307:1029-1037.
43. Micol V., Caturla N., Perez-Fons L., Estepa A., Mas V., Perez L., Estepa A.: The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res.* 2005;66:129-136.
44. Hamdi H.K., Castellon R.: Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(3):769-78.
45. Menendez et al.: Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin™) in HER2-over-expressing breast cancer cells. *BMC Cancer* 2007; Published online May 9. doi: 10.1186/1471-2407-7-80.
46. Abaza L., Talorete T.P.N., Yamada P., Kurita Y., Zarrouk M., Isoda H.: Induction of growth inhibition and differentiation of human leukemia HL-60 cells by tunisian gerboui olive leaf extract. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; 71(5):1306-12.
47. Benavente-Garcia O., Castillo J., Lorente J., Alcaraz M.: Radioprotective effects in vivo of phenolics extracted from *Olea europaea* L. Leaves against X-ray-induced chromosomal damage: comparative study versus several flavonoides and sulfur-containing compounds. *J Med Food* 2002;5(3):125-35.
48. Pieroni A., Heimler D., Pieters L. et al.: In vitro anti-complementary activity of flavonoids from olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Pharmazie*. 1996; 51(10):765-8.
49. Al-Quarawi A.A., Al-Damegh M.A., El Mougy S.A.: Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary-thyroid axis in rats. *Phytotherapy Res* 2002;16:286-7.
50. Fehri B., Mrad S., Aiache J.M. et al.: Effects of *Olea europea* L. Extract on the rat isolated ileum and trachea. *Phytotherapy Res* 1995; 9(6):435-9.