

فصلنامه گیاهان دارویی

Journal homepage: www.jmp.irپژوهشکده گیاهان دارویی
جهاد دانشگاهی

مقاله مروری

ترکیبات مؤثره گیاهان دارویی اثربخش در درمان لیشمانیا در محیط درون‌تنی

طاهره زاده‌مه‌ریزی^۱، مصطفی پیرعلی‌همدانی^۲، حسن ابراهیمی شاه‌آبادی^۳، مهدی میرزایی^۴، مهدی شفیعی اردستانی^۵، مصطفی حاجی‌ملاحسینی^۶، نریمان مصفا^۷، علی خامسی‌پور^۸، احمد جوانمرد^۹، شمسعلی رضازاده^۹، آمیتیس رمضانی^{۱*}

^۱ بخش تحقیقات بالینی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران^۲ گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران^۳ گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران^۴ معاونت آموزشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران^۵ گروه رادیوفارماسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران^۶ گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران^۷ مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جنام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران^۸ بخش تغذیه، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران^۹ مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی، جهاد دانشگاهی، کرج، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
گل‌واژگان:	مقدمه: درمان لیشمانیوز به دلیل مشکلاتی از جمله قیمت و دوز بالای دارو، مقاومت در برابر دارو و عوارض جانبی
لیشمانیازیس	یک چالش به حساب می‌آید. هدف: هدف از این مطالعه، معرفی ترکیبات گیاهی می‌باشد که در محیط درون‌تنی
گیاهان دارویی	خاصیت ضدلیشمانیایی آنها ثابت شده است. روش بررسی: در این مطالعه مروری در مورد مشتقات حاصل از گیاهان
نانوحامل‌ها	دارویی با کلمات کلیدی "داروهای گیاهی با اثرات ضدلیشمانیایی در محیط درون‌تنی، نانوحامل، آزمایشات بالینی،
مکانیسم عمل	مکانیسم عملکرد" با جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر تا سال ۲۰۱۸ بررسی گردید. در این مقاله، ۱۴
	ترکیب گیاهی با اثرات ضد لیشمانیازیس و همچنین مکانیسم عمل و اثر درمانی ترکیبات آنها مورد بررسی قرار گرفته
	است. نتایج: این مطالعه نشان داد که بعضی از این ترکیبات که فعالیت ضدلیشمانیایی کمی داشتند پس از بارگذاری در
	نانو حامل‌ها، فعالیت ضدلیشمانیایی آنها در محیط درون‌تنی به میزان چشمگیری افزایش یافته است. نتیجه‌گیری: این
	مطالعه نشان می‌دهد که ترکیبات مؤثره گیاهان دارویی بخصوص همراه با نانوحامل‌ها برای درمان لیشمانیا مورد توجه
	می‌باشند.

مخفف: ALP، Alkaline phosphatase، ALT، Alanine aminotransferase، AST، Aspartate Amino Transferase، BUN، Blood urea nitrogen، COX-2، cyclooxygenase-2، EGCG، epigallocatechin-3-O-gallate، HLA، Human leukocyte antigen، IL، IL، Interleukin، PBS، Phosphate-buffered saline، PLGA، Poly Lactic-co-Glycolic Acid، ROS، Reactive oxygen species.

* نویسنده مسئول: a_ramezani@pasteur.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۱ آذر ۱۳۹۷؛ تاریخ دریافت اصلاحات: ۳ مرداد ۱۳۹۸؛ تاریخ پذیرش: ۲۰ مرداد ۱۳۹۸

doi: 10.29252/jmp.19.74.39

© 2020, Open access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

۱. مقدمه

لیشمانیازیس بیماری عفونی است که عمدتاً افرادی را بیمار می‌کند که در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان و در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند [۱]. این بیماری یک بیماری انگلی زئونوز (Zoonosis) است که بوسیله پروتوزاهایی از جنس لیشمانیا ایجاد می‌شود [۲] و در اثر گزش پشه خاکی آلوده به انگل به انسان منتقل می‌شود. مخزن اصلی بیماری سگ‌سانان و گربه‌سانان می‌باشند. تظاهرات بالینی بیماری به طور گسترده‌ای متغیر است و به گونه لیشمانیای آلوده‌کننده، موقعیت جغرافیایی و وضعیت ایمنی میزبان بستگی دارد [۳]. بر این اساس سه شکل جلدی، احشایی و جلدی مخاطی از بیماری وجود دارد [۴]. بر اساس مطالعه‌ای، میزان بروز موارد لیشمانیازیس احشایی در دنیا بین دویست تا چهارصد هزار مورد و لیشمانیازیس جلدی هفتصد تا یک میلیون و دویست هزار مورد در سال می‌باشد. همچنین میزان مرگ و میر ناشی از لیشمانیازیس در دنیا بین بیست تا چهل هزار مورد در سال می‌باشد [۵].

درمان لیشمانیازیس به دلیل مشکلاتی مثل قیمت بالای داروها، دوز بالای دارو و بروز مقاومت دارویی، عوارض جانبی و فقدان داروهای مقرون به صرفه جدید ضدلیشمانیا، یک چالش محسوب می‌شود. تاکنون تلاش‌های زیادی برای تولید داروهایی با هزینه پایین و حداقل عوارض جانبی شده است اما با این حال هنوز مرگ و میر ناشی از لیشمانیازیس کاهش نیافته است [۶]. در حال حاضر تعداد موارد مقاومت به داروی گلوکانتیم در مناطق بومی لیشمانیازیس افزایش یافته است [۷].

در سال‌های اخیر تحقیقات زیادی بر روی ترکیبات طبیعی مخصوصاً گیاهان جهت شناسایی عوامل ضدلیشمانیایی انجام شده است. حاصل این تحقیقات شناسایی ترکیبات زیادی با خواص ضدلیشمانیایی در محیط برون‌تنی بوده است [۸، ۹]. اما به هر حال تنها تعداد کمی از ترکیبات طبیعی در محیط درون‌تنی علیه انگل لیشمانیا مؤثر بوده‌اند (جدول ۱). در این

مطالعه ترکیباتی که دارای خواص ضدلیشمانیایی در محیط درون‌تنی بوده‌اند به اختصار شرح داده می‌شوند.

۲. روش بررسی

کلمات کلیدی مورد استفاده برای بررسی منابع مورد نیاز مقاله حاضر عبارت از "داروهای گیاهی با اثرات ضدلیشمانیایی در محیط درون‌تنی، نانوحامل، آزمایشات بالینی، مکانیسم عملکرد" بود که با جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر از ابتدا تا سال ۲۰۱۸ انجام گرفت. سپس مقالات یافت شده به صورت دقیق با جزئیات مورد بررسی قرار گرفت و فهرستی از ترکیبات مؤثر دارویی با منشاء گیاهی و با خواص ضدلیشمانیایی در دو جدول شماره‌های ۱ و ۲ تهیه شد که به دو شکل آزاد و قرار گرفته در نانوحامل تقسیم شدند، که در ادامه با جزئیات کامل‌تر مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

۱.۲. ترکیبات مؤثره گیاهی با خواص ضدلیشمانیایی به شکل آزاد

۱.۱.۲. Berberine

اولین ترکیب گیاهی Berberine که نوعی آلکالوئید بنزید ترا هیدروایزوکوینولین فیتوکمیکال با توزیع گسترده در خانواده‌های گیاهان است و مخصوصاً در گونه گیاهی *Berberis* و گیاه زرشک با نام علمی *Berberis vulgaris* شایع است (جدول شماره ۱) [۱]. مکانیسم عملکرد این دارو مربوط به واکنش آن با DNA لیشمانیا و مهار انگل می‌شود [۱۰]. نتایج مطالعه‌ای که توسط Vennerstrom و همکارانش در سال ۱۹۹۰ انجام شد، نشان داد که این ترکیب در محیط درون‌تنی بار انگلی در کبد را ۶۰-۵۰ درصد ($P < 0.05$) در هاسترهای آلوده به لیشمانیا دونوانی (*Leishmania donovani*) کاهش داد که کارایی آن کمتر از گلوکانتیم بود (کاهش بار انگلی برابر با ۷۲ درصد). همچنین این ترکیب اندازه زخم را در هاسترهای

آلوده به لیشمانیا برازیلینسیس (*Leishmania braziliensis*) ۵۶ درصد کاهش داد که کارایی آن کمتر از گلوکانتیم با کاهش ۶۶ درصدی اندازه زخم بود [۱۱].

۲.۱.۲. $(-)\alpha$ -bisabolol

$(-)\alpha$ -bisabolol یک ترکیب مونوسیکیلک معطر سزکوئیترین (Sesquiterpene) است که در روغن اسانس (اسانس) بسیاری از گیاهان و گیاه بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla* وجود دارد (جدول ۱) [۱۲]. مکانیسم عملکرد این ترکیب مربوط به اثر آن بر روی غشای پلاسمایی انگل و تخریب آن می‌باشد. نتایج مطالعه‌ای که توسط Corpas-López و همکارانش (۲۰۱۴) در محیط درون‌تنی بر روی موش‌های آلوده به لیشمانیا اینفانتوم (*Leishmania infantum*) انجام شد، نشان داد که در این مطالعه سمیت فرمولاسیون‌ها از طریق سنجش آنزیم‌های کبدی آلانین آمینو ترانسفراز (Alanine aminotransferase (ALT))، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (Aspartate aminotransferase (AST)) و آلکالن فسفاتاز (Alkaline phosphatase aspartate (ALP)) و فاکتورهای کلیوی اوره و کراتینین مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد $(-)\alpha$ -bisabolol در دوز ۲۰۰ mg/kg هیچ‌گونه سمیت خاصی نشان نداد همچنین این ترکیب توانست به میزان ۵۵ درصد باعث کاهش بار انگلی در طحال و ۸۲ درصد در کبد شود. کارایی این ترکیب در کاهش بار انگلی در کبد برابر با گلوکانتیم بود ($P < 0.05$). علاوه بر این بافت‌های کبد، کلیه و طحال از نظر بافت‌شناسی در موش‌های آلوده با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین (Hematoxylin-eosin (H&E)) مورد بررسی قرار گرفتند که نتایج نشان‌دهنده عدم سمیت این ترکیب گیاهی در گروه تحت درمان بود [۱۲].

۳.۱.۲. Argentilactone

Argentilactone از گیاهان مختلفی از جمله از اسانس گیاه *Annona haematantha* به دست می‌آید (جدول ۱). مکانیسم عملکرد آن مربوط به خواص آلکیل‌کنندگی (پذیرنده مایکل (Michael acceptor)) عامل α, β -unsaturated- δ -lactone می‌باشد [۱۳]. در مطالعه‌ای در محیط درون‌تنی در موش‌های آلوده به لیشمانیا آمازوننسیس (*Leishmania amozenensis*)، این ترکیب باعث کاهش ۵۰ درصدی ($P < 0.05$) بار انگلی در طحال شد. کارایی این ترکیب در کاهش اندازه زخم نسبت به گلوکانتیم ۲۶ درصد کمتر بود [۱۴].

۴.۱.۲. Northalrugosidine

Northalrugosidine یک آلکالوئید بیس بنزیل تتراهیدروایزوکوینولین (Bisbenzyltetrahydroisoquinoline) است و از گیاهی از راسته آلاله‌ها با نام علمی *Thalictrum alpinum* به دست می‌آید (جدول ۱) [۱۵]. مکانیسم عملکرد این ترکیب از طریق اثر بر روی آنزیم تریپانوتیون ردوکتاز (trypanothione reductase) انگل می‌باشد [۱۶]. در مطالعه‌ای در محیط درون‌تنی اثر درمانی این ترکیب بر روی موش‌های مبتلا به لیشمانیای احشایی (لیشمانیا دونووانی) مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان‌دهنده عدم سمیت کبد و طحال و کاهش بار انگلی ۶۵ درصدی در طحال و ۵۷ درصدی در کبد موش‌ها بود که کاهش بار انگلی آن در کبد ۶ درصد کمتر از گلوکانتیم بود [۱۵].

۵.۱.۲. Curcumin

Curcumin از گیاه زردچوبه با نام علمی *Curcuma longa* به دست می‌آید [۱۷]. مکانیسم عملکرد دارو ایجاد مرگ برنامه‌ریزی شده در انگل از طریق ایجاد گونه‌های فعال

انگلی توسط این ترکیب در حیوانات آلوده به لیشمانیا آمازوننسیس، نسبت به گلوکانتیم از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0/005$)، اما تفاوت در مقادیر بار انگلی زخم بین گروه مورد درمان و کنترل منفی از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/005$). علاوه بر این، این ترکیب گیاهی کارایی کمتری در بهبود کامل بیماری در حیوانات آلوده به انگل نسبت به گلوکانتیم داشت (۱۶ درصد در برابر ۴۰ درصد) [۱۹].

Licochalcone A .۷.۱.۲

Licochalcone A ترکیب گیاهی از دسته فلاونوئیدها است که از ریشه گیاه شیرین بیان از تیره باقلانیان با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* به دست می آید (جدول ۱) و به عنوان یک گیاه دارویی در طب سنتی چین مورد استفاده قرار می گیرد [۲۱]. مکانیسم عملکرد آن از طریق تغییر در ساختار و فعالیت میتوکندری های انگل لیشمانیا می باشد [۲۲]. در مطالعه ای در محیط درون تنی اثرات ضدلیشمانیایی آن بر روی موش های مبتلا به لیشمانیا ماژور (Leishmania major) مورد بررسی قرار گرفت که توانست به طور کامل باعث بهبود زخم شود. همچنین در همین مطالعه، این ترکیب در محیط درون تنی بر روی هامسترهای آلوده به لیشمانیا دونوانی باعث کاهش بیش از ۶۵ درصدی بار انگلی در کبد شد ($P < 0/005$) [۲۳]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) .۸.۱.۲

فلاونوئید دیگر (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) می باشد که از گیاهی از خانواده چای به نام علمی *Camellia sinensis* به دست می آید (جدول ۱) [۲۴]. این ترکیب از طریق ایجاد و تولید ROS باعث از بین بردن انگل لیشمانیا می شود [۲۵]. در مطالعه ای در محیط درون تنی اثرات ضدلیشمانیایی آن بر روی موش های آلوده به لیشمانیا

اکسیژن (Reactive oxygen species (ROS)) می باشد (جدول ۱) [۱۸]. در مطالعه ای در محیط درون تنی در موش های آلوده به لیشمانیا آمازوننسیس این ترکیب باعث کاهش ۵۲/۵ درصدی اندازه زخم لیشمانیازیس شد ($P < 0/005$) [۱۷]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

11α,19β-dihydroxy-7-acetoxy-7-deoxoichangin .۹.۱.۲

ترکیب گیاهی بعدی 11α,19β-dihydroxy-7-acetoxy-7-deoxoichangin (Seco-limonoid) می باشد و از پوست گیاهی از تیره مرکبات (سُدیایان) با نام علمی *Raputia heptaphylla* به دست می آید (جدول ۱) [۱۹]. مکانیسم ضدلیشمانیایی آن مربوط به اثرات ایمونومودولیتوری (Immunomodulatory effects) آن بر روی سلول های عرضه کننده آنتی ژن (Antigen presenting cells (APCs)) می باشد. این ترکیب باعث افزایش تولید نیتریک اکساید و افزایش بیان HLA-DR می شود [۲۰]. اثر ضد لیشمانیایی آن در مطالعه ای در محیط درون تنی بر روی مدل هامستر مبتلا به لیشمانیازیس (لیشمانیا پانامنسیس) (*Leishmania panamensis*) و آمازوننسیس) مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که در این مطالعه سمیت فرمولاسیون ها از طریق سنجش آنزیم های کبدی ALT، AST و ALP و فاکتورهای کلیوی اوره و کراتینین بررسی شد. علاوه بر این، بررسی های بافتی از کبد، کلیه و پوست نیز صورت گرفت که نتایج نشان دهنده عدم تغییرات بافتی در گروه مورد درمان با این ترکیب گیاهی بود. از نظر بررسی آنزیم های کبدی و فاکتورهای کلیوی، نتایج نشان داد که درمان با این ترکیب گیاهی باعث سمیت کبدی می شود همچنین این ترکیب قادر به کاهش ۵۰ درصدی ($P < 0/005$) اندازه زخم بود. همچنین کاهش بار

آمازوننسیس مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار آماری بار انگلی برابر با ۵۰ درصد ($P < ۰/۰۵$) در ضایعه لیشمانیا نسبت به گروه کنترل بود، اما کارایی آن در کاهش بار انگلی نسبت به گلوکانتیم ۵۰ درصد کمتر بود [۲۴].

۲.۲. ترکیبات مؤثره گیاهی با خواص ضدلیشمانیایی قرار گرفته در نانوحامل

۱.۲.۲. *Betulinic acid*

Betulinic acid از دسته ترکیبات تری‌ترپنوئیدها (*Betulin*) (Triterpenoid) می‌باشد که این ترکیب از گیاه توس گونه *Betula pendula* به دست می‌آید [۲۶]. همچنین می‌تواند از انواع مختلفی از گیاهان مثل *Pentalinon andrieuxii* و بتولین به عنوان پیش‌ساز متابولیک به دست آید [۲۷].

این گیاه در ایران در شمال کشور به میزان زیادی وجود دارد و پوست آن منبعی سرشار از *Betulinic acid* است [۲۸]. تری‌ترپنوئیدها (Triterpenoid) دارای خواص ضد تومور [۲۹]، ضدالتهاب [۳۰]، ضدویروس [۳۱]، ضد باکتریایی و خاصیت ضدلیشمانیا می‌باشند [۳۲].

Sporn و همکاران در سال ۲۰۱۴ با بررسی فعالیت بالقوه ی *Betulinic acid* علیه لیشمانیازیس، اثرات این ترکیب را علیه لیشمانیا ثابت کردند [۳۳].

بر طبق مطالعات انجام شده، مکانیسم عملکرد *Betulinic acid* به این صورت است که مهارکننده ی قوی DNA توپوایزومراز I و II انگل لیشمانیا است و آپتوز را در لیشمانیا دونووانی (*L. donovani*) القاء می‌کند [۳۴]. با توجه به این، اهداف درمانی بالقوه در لیشمانیا و بر اساس نتایج به دست آمده، مشخص شده است که DNA توپوایزومرازهای لیشمانیا می‌توانند یک هدف بالقوه برای *Betulinic acid* باشند. این فرضیه در فعالیت ضدتکثیری قبلی *Betulinic acid* بر روی رده‌های

سلول سرطانی و خصوصیات مهاري آنها روی DNA توپوایزومراز، تأیید شده است [۲۶]. همچنین بتولینیک اسید از طریق اختلال مستقیم در عملکرد میتوکندری، تغییرات در سطوح بیانی خانواده پروتئین Bcl-2 و از طریق فعال کردن فاکتور NF- κ B عمل می‌کند [۳۵].

در مطالعه‌ای Chowdhury و همکارانش اثر درمانی آن در دوز ۱۰ mg/kg بر روی هامسترهای آلوده به لیشمانیا دونووانی مورد بررسی قرار گرفت و میزان بار انگلی کبد و طحال اندازه‌گیری شد که تا ۳۰ درصد در مهار انگل مؤثر بود [۳۴].

مشکل اصلی در استفاده بالینی از *Betulinic acid*، انحلال‌پذیری ناچیز آن، در محیط‌های آبی مثل سرم خون و حلال‌های قطبی است که فعالیت زیستی آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در سال ۲۰۱۸ برای حل این مشکل، *Betulinic acid* در نانو حامل کیتوزان قرار گرفت و به این ترتیب باعث افزایش انحلال‌پذیری *Betulinic acid* شدند لذا از *Betulinic acid*-کیتوزان ۲۰ mg/kg (BK20 mg/kg) برای درمان لیشمانیا ماژور در مدل موشی استفاده کردند [۳۲]. نتیجه این مطالعه نشان داد که ارزیابی سمیت نانو داروها در شرایط برون‌تنی با بررسی اثر توکسیک آنها در شرایط درون‌تنی با کمک بررسی آنزیم‌های سرمی و مطالعات پاتولوژیک و میزان مرگ و میر حکایت از عدم سمیت نانو دارو BK در دوزهای تعیین شده داشت.

همچنین از این دارو برای درمان موش‌های آلوده به لیشمانیا در قیاس با داروی گلوکانتیم نیز استفاده شد. سنجش بار انگلی و قطر زخم که توسط روش پاتولوژی شمارش انگل در بافت و بررسی ضایعات پاتولوژیک تأیید شد، نشان داد که *Betulinic acid* بارگذاری شده در نانو ذرات کیتوزان تولید شده در این پژوهش در عین حال که فاقد سمیت هست مؤثرتر از گلوکانتیم قادر به مهار ۸۶ درصدی انگل با آنالیز آماری معنی‌دار ($P < ۰/۰۵$) می‌باشند. یکی از خواص

۹۸ درصد و در طحال برابر با ۹۷ درصد بود. بنابراین کارایی نانودارو نسبت به آمفوتریسین در کبد به میزان ۱۲ درصد و در طحال به میزان ۱۴ درصد کمتر بود [۴۴].

۳.۲.۲. *Andrographolide* در نانوحامل لیپوزوم
ترکیب گیاهی *Andrographolide* از گیاهی از خانواده *Acanthaceae* با نام علمی *Andrographis paniculata* به دست می‌آید (جدول ۱) [۴۶]. این ترکیب از طریق مکانیسم سیتواستاتیک و مهار رشد، خاصیت ضدلشمانیایی خود را اعمال می‌کند [۴۷]. سمیت فرمولاسیون‌ها با بررسی آنزیم‌های کبدی ALT و ALP و فاکتورهای کلیوی اوره و کراتینین خون مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که داروی آزاد باعث افزایش غلظت این فاکتورهای خونی شد، درحالی که غلظت این فاکتورها در گروه حیوانی دریافت‌کننده فرمولاسیون لیپوزومی به مانند گروه کنترل سالم بود. علاوه بر این در مطالعه‌ای مشخص شد که شکل لیپوزومی آن باعث کاهش ۶۷ درصدی بار انگلی در طحال هامسترهای آلوده به لیشمانیا دونوانی شد ($P < 0.05$). همچنین تغییرات مثبت بافتی در بافت طحال در گروه دریافت‌کننده نانو فرمولاسیون نسبت به درمان نشده مشاهده شد [۴۷]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

۴.۲.۲. *Pentalinosterol* در نانوحامل لیپوزوم
Pentalinosterol یک استرول گیاهی است که از ریشه گیاهی از تیره خرزهره ایان به نام علمی *Pentalion andrieuxii* به دست می‌آید (جدول ۱) [۴۸]. مکانیسم عملکرد آن محافظت از بدن در برابر پاسخ سایتوکاین پیش التهابی قوی می‌باشد [۴۹]. در مطالعه‌ای در محیط درون‌تنی موش‌های آلوده به لیشمانیا دونوانی، شکل لیپوزومی این ترکیب توانست بار انگلی را بیش از ۵۰ درصد در کبد و

نانوذرات کاهش عوارض جانبی و افزایش کارایی ترکیبات درمانی می‌باشد [۳۸-۳۶].

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که نانودارو BK می‌تواند به صورت مؤثری در بهبود ضایعات لیشمانیایی نقش داشته باشند. در حقیقت افزایش دوز این نانودارو در قالب نانوکریرها توانست سبب افزایش اثرات درمانی و کاهش عوارض جانبی شود. بنابراین به نظر می‌رسد این نانو فرمولاسیون می‌تواند در آینده کاندیدای مناسبی برای درمان ضایعات ناشی از لیشمانیا ماژور باشد [۴۳-۳۹].

۲.۲.۲. *Artemisinin* در نانوحامل PLGA

Artemisinin یک متابولیت ثانویه است که از گیاهی از خانواده گل ستاره‌ای‌ها با نام علمی *Artemisia annua* به دست می‌آید و دارای خواص ضدلشمانیایی بالایی است، اما استفاده بالینی از آن به دلیل زیست دسترسی پایین و نیمه عمر کوتاه با مشکل روبه رو است (جدول ۱) [۴۴]. این ترکیب از طریق القاء وقفه در سیکل سلولی و آپوپتوز، باعث مرگ انگل می‌شود [۴۵]. در مطالعه‌ای این ترکیب در نانوذرات پلی لاکتیک کو-گلیکولیک اسید ((Poly lactic co- (PLGA) glycolic acid) بارگذاری شود و خواص ضدلشمانیایی آن در مدل موشی آلوده به لیشمانیا دونوانی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که سمیت فرمولاسیون‌ها از طریق سنجش آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP و فاکتورهای کلیوی اوره و کراتینین مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد دارو در حالت آزاد و بارگذاری شده در نانوذرات فاقد سمیت بود. همچنین شکل بارگذاری شده این ترکیب در نانوذرات در دوز ۲۰ mg/kg، باعث کاهش ۸۵ درصدی بار انگلی در کبد و ۸۲ درصدی در طحال گردید ($P < 0.05$). این مقادیر برای داروی آزاد برابر با ۶۰ درصد در کبد و ۵۲ درصد در طحال بود ($P < 0.05$). کارایی آمفوتریسین بی به عنوان داروی استاندارد در کاهش بار انگلی در کبد برابر با

طحال کاهش دهد ($P < 0.05$) [۵۰]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

۵.۲.۲. *Amarogentin* در نانوحامل لیپوزوم و نیوزوم

Amarogentin یک سکو-ایریدوئید گلیکوزید (-Seco-iridoid glycoside) است که از گیاه نی نهانندی از تیره ژنتیاناسه (*Gentianaceae*) با نام علمی *Swertia chirayita* به دست می‌آید (جدول شماره ۱) [۵۱]. این ترکیب از طریق مهار آنزیم DNA توپوایزومراز یک باعث از بین بردن انگل لیشمانیا می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط Medda و همکارانش در سال ۱۹۹۹ انجام شد، این ترکیب در دو نانوحامل لیپوزوم و نیوزوم بارگذاری شد و کارایی آن در درمان هامسترهای آلوده به لیشمانیا دونوانی مورد بررسی قرار گرفت. لیپوزوم شاهد باعث کاهش ۱۲ درصدی بار انگلی و نیوزوم شاهد باعث کاهش ۱۴ درصدی بار انگلی در طحال شدند. همچنین در این مطالعه مطالعات سمیت از طریق بررسی دو آنزیم ALT و ALP و رنگ‌آمیزی همتوکسیلین-ائوزین بافت طحال مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد *Amarogentin* در حالت آزاد و بارگذاری شده در نانوذرات لیپوزوم فاقد سمیت بود. همچنین نتایج مطالعه نشان داد که *Amarogentin* در شکل آزاد باعث کاهش بار انگلی در طحال به میزان ۳۴ درصد، در شکل لیپوزومی ۶۹ درصد و در شکل نیوزومی باعث کاهش بار انگلی به میزان ۹۰ درصد ($P < 0.05$) شد [۵۲]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

۶.۲.۲. *Quercetin* در نانوحامل لیپوزوم

Quercetin ترکیب گیاهی است که شایع‌ترین فلاوونوئید پلی فنولیک در گیاهانی مثل پیاز با نام علمی *Allium sepa*

گیاه *Ginkgo biloba* و همچنین چای با نام علمی *Chamellia sinensis* می‌باشد (جدول ۱) [۵۳]. این ترکیب از طریق ایجاد و تولید ROS و اختلال در عملکرد میتوکندری باعث از بین بردن انگل می‌شود [۵۳]. در مطالعه‌ای اثرات ضدلیشمانیایی آن در درمان موش‌های آلوده به لیشمانیا دونوانی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان‌دهنده کاهش ۱۵ درصدی ($P < 0.05$) بار انگلی در کبد گروه تحت درمان بود [۵۴]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

در مطالعه دیگری که توسط Sarkar و همکارانش در سال ۲۰۰۲ انجام شد، نتایج مطالعه نشان داد که *Quercetin* آزاد در کاهش بار انگلی طحال هامسترهای آلوده به لیشمانیا دونوانی به اندازه ۲۶ درصد مؤثر بود. اما با بارگذاری ترکیب در لیپوزوم بار انگلی به میزان ۵۱ درصد و در نیوزوم به میزان ۶۸ درصد کاهش یافت. همچنین در این مطالعه سمیت فرمولاسیون‌ها با استفاده از سنجش فاکتورهای خونی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد *Quercetin* در حالت آزاد باعث افزایش و در حالت بارگذاری شده در فرمولاسیون‌ها باعث کاهش این فاکتورها شد. همچنین بافت طحال از نظر بافت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان‌دهنده کاهش سمیت بافتی در گروه دریافت‌کننده نانوفرمولاسیون‌ها نسبت به داروی آزاد بود [۵۵]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

۷.۲.۲. β -lapachone در نانوحامل لیستین-کیتوزان

β -lapachone یک اورتو-نفتوکینون (*o*-naphthoquinone) است که از پوست درختی از خانواده بیگونیاسه (*Bignoniaceae*) به نام علمی *Lapacho* به دست می‌آید (جدول ۱) [۵۶]. مکانیسم عملکرد ضدانگلی این ترکیب از طریق تولید ROS و ایجاد آپوپتوز می‌باشد [۵۷]. در مطالعه‌ای β -lapachone

نانوذرات لسیتین-کیتوزان بارگذاری شد و برای درمان لیشمانیازیس در مدل موشی آلوده به لیشمانیا مازور مورد استفاده قرار گرفت [۵۶]. نتایج نشان داد هرچند نانوفرمولاسیون نتوانست باعث کاهش بار انگلی شود، اما توانست زخم را کنترل کند. با اینکه نتوانست در درمان مؤثر باشد اما مکانیسم عملکرد ایمونولوژیک آن به این صورت بود که از طریق کاهش بیان IL-1 β و COX-2 و کاهش تراوش نوتروفیلها، خاصیت ضدالتهابی نشان داد [۵۶]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

۱.۲.۲. *2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone* در نانوحامل پلی دی ال-لاکتید

2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone از تیره فلفلها با نام علمی *Piper aduncum* به دست می آید [۵۸]. مکانیسم عملکرد *2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone* از طریق تغییر در سیالیت و ساختار غشاء انگل می باشد و از این طریق باعث مرگ انگل می شود. همچنین از طریق تغییر در ترکیب استرول، باعث خاصیت ضد لیشمانیایی می شود [۵۹]. در مطالعه ای Torres-Santos و همکارانش (۱۹۹۹)، این ترکیب را در نانوذرات پلی دی ال-لاکتید بارگذاری کردند و خواص ضدلیشمانیایی آن را در موش های آلوده به لیشمانیا آمازونسیس مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که نانوذرات حامل *2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone* توانستند باعث کاهش ۶۰ درصدی زخم ($P < 0.05$) نسبت به گروه دریافت کننده بافر PBS یا گروه دریافت کننده نانوذرات شاهد شوند. این کارایی نانوترکیب تقریباً برابر با کارایی گلوکانتیم بود. همچنین نتایج بررسی بار انگلی نشان داد که بار انگلی زخم در گروه دریافت کننده نانوترکیب، ۵۳ درصد PBS کمتر بود که این کاهش شبیه به داروی گلوکانتیم بود [۵۸].

۱.۲.۲. *Oleanolic acid* در نانوحامل PLGA

Oleanolic acid یک ترکیب گیاهی با خاصیت ضدلیشمانیایی است (جدول ۱) [۶۰] که از گیاه همیشه بهار با نام علمی *Calendula officinalis* به دست می آید [۶۱]. این ترکیب از طریق ایجاد آپوپتوز باعث از بین بردن انگل لیشمانیا می شود [۶۲]. در مطالعه ای که توسط Ghosh و همکارانش (۲۰۱۶) انجام شد، *Oleanolic acid* در نانوذرات PLGA بارگذاری شد و کارایی آن در درمان موش های آلوده به لیشمانیا دونووانی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که نانوترکیب توانست بار انگلی را ۷۸ درصد ($P < 0.05$) در طحال کاهش دهد، این درحالی بود که *Oleanolic acid* آزاد نتوانست بار انگلی را در طحال ۶۷ درصد کاهش دهد. همچنین در این مطالعه سمیت فرمولاسیون ها در محیط درون تنی مورد بررسی قرار گرفت و غلظت سرمی فاکتورهای ALT، AST، نیتروژن اوره خون (Blood urea nitrogen (BUN)) و کراتینین مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان دهنده نفروتوکسیسیته ناچیزی در موش های آلوده دریافت کننده فرمولاسیون *Oleanolic acid* بود [۶۰]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

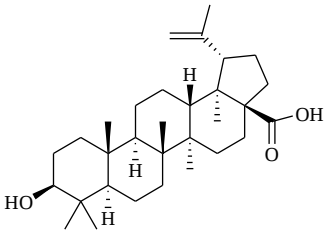
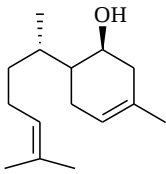
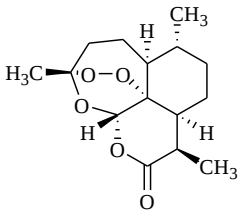
۱.۲.۲. *14-deoxy-11-oxoandrographolide* در نانوحامل لیپوزوم و نیوزوم

در مطالعه ای که توسط Lala و همکارانش انجام شد، ترکیب *14-deoxy-11-oxoandrographolide* که مشتق از گیاه نائین هاوندی با نام علمی *Androraphis paniculata* می باشد، (جدول ۱) در دو نانوحامل لیپوزوم و نیوزوم بارگذاری شد و کارایی آن در محیط درون تنی در هامسترهای آلوده به لیشمانیا دونووانی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که نانوترکیب در شکل لیپوزومی باعث کاهش ۷۲ درصدی بار انگلی و در شکل

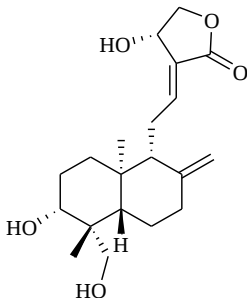
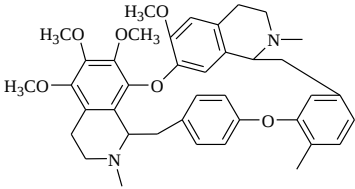
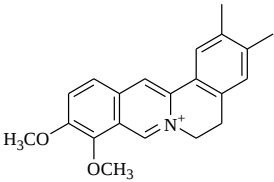
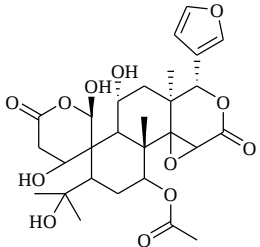
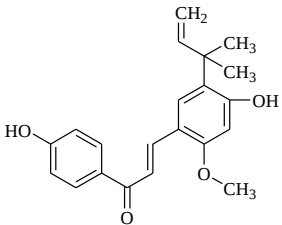
بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد بارگذاری ترکیب گیاهی در نانوذرات لیپوزوم یا نیوزوم به میزان چشمگیری باعث کاهش سمیت کبدی و کلیوی و همچنین سمیت طحال نسبت به حالت آزاد آن شد [۶۳]. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

نیوزومی باعث کاهش ۷۸ درصدی ($P < 0.05$) بار انگلی در طحال شد. این در حالی بود که داروی آزاد توانست باعث کاهش بار انگلی به میزان ۳۹ درصد شود. همچنین در این مطالعه سمیت فرمولاسیون‌ها با استفاده از سنجش آنزیم‌های کبدی ALT و ALP و فاکتورهای کلیوی اوره و کراتنین و بررسی بافت‌شناسی طحال (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین) مورد

جدول ۱. ساختار شیمیایی، دسته‌بندی و نام علمی کلیه گیاهان ضدلشمانیا

نام علمی گیاه	دسته شیمیایی	ساختار شیمیایی	نام ترکیب مؤثره
<i>Betula pubescens</i>	ترپنوئیدها (پنج حلقه‌ای)		Betulinic acid
<i>Matricaria recutita</i>	ترپنوئیدها (سزکویی ترپنوئید تک حلقه‌ای)		[۶۴-۶۷] (-)-α-Bisabolol
<i>Artemisia annua</i>	ترپنوئید (سزکویی ترپن لاکتون)		Artemisinin

ادامه جدول ۱. ساختار شیمیایی، دسته‌بندی و نام علمی کلیه گیاهان ضدلشمانیا

نام ترکیب مؤثره	ساختار شیمیایی	دسته شیمیایی	نام علمی گیاه
[۶۸] Andrographolide		ترپنوئید (دی ترپن لاکتون)	<i>Andrographis paniculata</i>
Northalrugosidine		آلکالوئیدها (بیس بنزیل تتراهیدرو ایزوکینولین)	<i>Thalictrum alpinum</i>
[۶۹] Berberine		آلکالوئیدها (بنزیل ایزوکینولین)	<i>Berberis vulgaris</i>
11 α ,19 β -Dihydroxy-7-acetoxy-7-deoxoichangin		کینولون	<i>Raputia heptaphylla</i>
Licochalcone A		ترکیبات فنولی (چالکون)	<i>Glycyrrhiza glabra</i>

ادامه جدول ۱. ساختار شیمیایی، دسته‌بندی و نام علمی کلیه گیاهان ضدلشمانیا

نام علمی گیاه	دسته شیمیایی	ساختار شیمیایی	نام ترکیب مؤثره
<i>Camellia sinensis</i>	ترکیبات فنولی (کاتشین)		(-)-Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)
<i>Ginkgo biloba</i>	ترکیبات فنولی (فلانوئید)		[۷۱, ۷۰] Quercetin
<i>Curcuma longa</i>	ترکیبات فنولی (دی آریل هپتانوئید)		[۷۲-۷۵] Curcumin
<i>Gentiana lutea</i>	ایریدوئیدها (سکوایریدوئید)		Amarogentin
<i>Pentalinon adnrieuxii</i>	استروئیدها		Pentalinonsterol
<i>Aristolochia argentina</i>	لاکتونها		Argentilactone
[۷۵-۶۴]			رفرنس ترکیبات [۷۵-۶۴]

۴. بحث

قابل استناد در محیط درون تنی نمی باشد. بنابراین، در این مطالعه بیشتر به تحقیقات انجام شده در محیط درون تنی (حیوان آزمایشگاهی) اثرات این ترکیبات توجه شده است. نتایج مطالعات ما نشان داد که بعضی از این ترکیبات که در حالت آزاد فعالیت ضدلشمانیایی کمی داشتند پس از بارگذاری در نانوحامل ها، فعالیت ضدلشمانیایی آنها در محیط درون تنی به میزان چشمگیری افزایش یافته است. این مشاهدات در مطالعات مختلف گزارش شده است، به این صورت که با بارگذاری ترکیبات ضدلشمانیایی مختلف در نانوحامل ها اثرات ضدلشمانیایی آنها افزایش یافته است [۳۹-۴۲]. به طور خلاصه، این مقاله مروری، جهت نشان دادن اهمیت و ارزش داروهای گیاهی در درمان لیشمانیازیس نگاشته شده است.

هدف از این مطالعه، معرفی ترکیبات گیاهی با خاصیت ضدلشمانیایی می باشد که در محیط درون تنی خاصیت ضدلشمانیایی آنها ثابت شده است. در این مطالعه مروری، ماده مؤثره حاصل از گیاهان دارویی با اثرات درمانی ضدلشمانیایی در مدل حیوانی مورد بحث قرار گرفته است که خلاصه ای از آن در جدول ۲ آمده است. در این مطالعه، ما بر روی ماده مؤثره، مکانیسم عملکرد و اثر درمانی در محیط درون تنی متمرکز شدیم. نتایج این مطالعه نشان داد که برخی از ترکیبات گیاهی که ادعا شده است دارای اثرات قابل توجه ضدلشمانیایی می باشند، فقط در محیط برون تنی مورد مطالعه قرار گرفته اند و این نتایج

جدول ۲. گیاهان دارویی با خواص ضدلشمانیایی

نام گیاه	مکانیسم عملکرد	گونه لیشمانیا	آنالیزهای درون تنی		نانونحامل	ماده مؤثره
			کاهش	کاهش بار انگلی		
			اندازه	زخم	مورد استفاده	
<i>Berberis vulgaris</i>	واکنش با DNA و مهار انگل	Donovani	-	۷۲ درصدی، کبد [۱۰، ۱۱، ۷۶]	-	Berberine
<i>Matricaria chamomila</i>	اثر بر روی غشای پلاسمایی انگل و تخریب آن	Infantum	-	۶۷ درصدی، طحال و ۵۴ درصدی، کبد [۱۲]	-	(-)- α -Bisabolol
<i>Anonna haematantha</i>	خاصیت آلکیله کنندگی (پذیرنده مایکل)	Amazonensis	-	۵۰ درصدی، طحال [۱۳، ۱۴]	-	Argentilactone
<i>Thalictrum alpinum</i>	اثر بر روی آنزیم تریپانوتیون ردوکتاز انگل	Donovani	-	۶۵ درصدی، طحال و ۵۷ درصدی، کبد [۱۵، ۱۶]	-	Northalrugosidine
<i>Curcuma longa</i>	مرگ انگل از طریق ایجاد گونه های فعال اکسیژن (ROS)	Amazonensis	۵۲/۵ درصدی	[۱۷، ۱۸]	-	Curcumin

ادامه جدول ۲. گیاهان دارویی با خواص ضدلشمانیایی

آنالیزهای درون تنی	کاهش اندازه زخم	کاهش بار انگلی	نام گیاه	مکانیسم عملکرد	گونه لیشمانیا	ماده مؤثره	نانوحامل مورد استفاده
	۵۰ درصدی	[۱۹، ۲۰]	<i>Raputia heptaphylla</i>	اثرات ایمنومودولیتوری بر روی سلولهای عرضه کننده آنتی ژن، افزایش تولید نیتریک اکساید و افزایش بیان HLA-DR	Panamensis	11 α ,19 β -Dihydroxy-7-acetoxy-7-deoxoichangin	-
	ماژور (بهبود زخم)	دونوانی (بیش از ۶۵ درصدی) [۲۱-۲۳]	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	تغییر در ساختار و فعالیت میتوکندری	Major and Donovan	Licochalcone A	-
	-	۵۰ درصدی [۲۴، ۲۵]	<i>Camellia sinensis</i>	ایجاد و تولید ROS	Amazonensis	(-)-Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)	-
	بهبود زخم	۸۶ درصدی [۲۶، ۲۷، ۳۲، ۳۴]	<i>Betula pendula</i>	مهارکننده ی DNA توپوایزومراز I و II انگل	Major	Betulinic acid	-
	-	۷۵ درصدی در کبد و ۷۲ درصدی در طحال [۴۴، ۴۵]	<i>Artemisia annua</i>	القاء وقفه در سیکل سلولی و آپوپتوز	Donovani	Artemisinin	PLGA
	-	۶۷ درصدی در طحال [۴۶، ۴۷]	<i>Andrographis paniculata</i>	مکانیسم سیتواستاتیک و مهار رشد	Donovani	Andrographolide	Liposome
	-	۵۰ درصدی در کبد و طحال [۴۸-۵۰]	<i>Pentalion andrieuxii</i>	محافظت از بدن در برابر پاسخ سائتوکاین پیش التهابی	Donovani	Pentalinosterol	Liposome
	-	۶۹ درصدی لیپوزوم و ۹۰ درصدی نیوزوم در طحال [۵۱، ۵۲]	<i>Swertia chirayita</i>	مهار DNA توپوایزومراز یک	Donovani	Amarogentin	Liposome

ادامه جدول ۲. گیاهان دارویی با خواص ضدلشمانیایی

آنالیزهای درون تنی		گونه لیشمانیا	مکانیسم عملکرد	نام گیاه	نانوحامل مورد استفاده	ماده مؤثره
کاهش اندازه زخم	کاهش اندازه زخم					
۵۱ درصدی لیپوزوم و ۶۸ درصدی نیوزوم در طحال [۵۵-۵۳]	-	Donovani	ایجاد و تولید ROS و اختلال در عملکرد میتوکندری	<i>Gingko biloba</i>	Liposome	Quercetin
[۵۶، ۵۷]	کنترل زخم	Donovani	طریق تولید ROS و ایجاد آپوپتوز	<i>Lapacho</i>	Lecithin-chitosan	β -Lapachone
۵۳ درصدی در زخم [۵۸]	کاهش ۶۰ درصدی	Donovani	تغییر در سیالیت و ساختار غشاء انگل	<i>Piper aduncum</i>	poly (D, L-lactide)	2',6'-Dihydroxy-4'-methoxychalcone
۷۸ درصدی در طحال [۶۰-۶۲]	-	Donovani	ایجاد آپوپتوز	<i>Calendula officinalis</i>	PLGA	Oleanolic acid
۷۲ درصدی لیپوزوم و ۷۸ درصدی نیوزوم در طحال [۶۳]	-	Donovani	مکانیسم سیتواسانتیک و مهار رشد	<i>Andrographis paniculata</i>	Liposome and niosome	14-Deoxy-11-oxoandrographolide

۵۵ درصدی بار انگلی در طحال و ۸۲ درصد در کبد می شود. کارایی آن برابر با گلوکانتیم بود. در مطالعه ای، خواص ضدانگلی Argentinolactone مشتق از گیاه *Annona haemotantha* (جدول ۲) مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که این ترکیب با مکانیسم عملکرد مربوط به خواص آلکیله کنندگی باعث مهار انگل می شود و نتایج نشان داده است که این ترکیب در محیط درون تنی باعث کاهش ۵۰ درصدی بار انگلی در طحال شد. کارایی آن کمتر از گلوکانتیم بود. بنابراین ترکیب مناسبی برای درمان لیشمانیا نمی تواند باشد.

در مطالعه ای Berberine مشتق از گیاه *Berberis vulgaris* (جدول ۲) از طریق واکنش با DNA لیشمانیا باعث مهار انگل می شود و نتایج مطالعه نشان داد که این ترکیب بار انگلی را در کبد ۶۰-۵۰ درصد و اندازه زخم را ۵۶ درصد کاهش داد و کارایی آن کمتر از گلوکانتیم بود. بنابراین ترکیب مناسبی برای درمان لیشمانیا نمی تواند باشد. همچنین مشخص شده است که α -bisabolol (-) مشتق از گیاه *Matricaria chamomila* (جدول ۲) با مکانیسم عملکرد تخریب غشای پلاسمایی انگل، باعث مهار انگل می شود و نتایج نشان داده است که این ترکیب باعث کاهش

در مطالعه‌ای ترکیب Licochalcone A مشتق از گیاه *Glycyrrhiza glabra* (جدول ۲)، مورد بررسی قرار گرفت و نتایج مطالعه نشان داد که این ترکیب از طریق تغییر در ساختار و فعالیت میتوکندری‌های انگل، باعث مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داده است این ترکیب باعث کاهش بیش از ۶۵ درصدی بار انگلی در کبد شد. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم و یا آمفوتریسین مورد بررسی قرار نگرفت.

خواص ضدانگلی ترکیب (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) مشتق از گیاه *Camellia sinensis* (جدول ۲) در مطالعه‌ای بوسیله محققان مورد بررسی قرار گرفت و نتایج مطالعه نشان داد که این ترکیب از طریق ایجاد و تولید ROS باعث مهار انگل می‌شود و همچنین نتایج نشان داده است این ترکیب باعث کاهش ۵۰ درصدی بار انگلی شد و کارایی آن نسبت به گلوکانتیم کمتر بود. بنابراین ترکیب مناسبی برای درمان لیشرمانیا نمی‌تواند باشد.

همچنین نتایج مطالعه‌ای نشان داد که Betulinic acid مشتق از گیاه *Betula pendula* (جدول ۲) از طریق مهار قوی DNA توپوایزومراز I و II انگل لیشرمانیا باعث القاء آپوپتوز در لیشرمانیا دونووانی و مهار انگل شد. علاوه بر این، پژوهشگران نشان داده‌اند که Betulinic acid بارگذاری شده در کیتوزان (BK) در مهار انگل مؤثرتر از گلوکانتیم بود و قادر به مهار ۸۶ درصدی انگل شد. بنابراین نانوداروی BK می‌تواند به صورت مؤثری در بهبود ضایعات لیشرمانیایی نقش داشته باشد [۳۹-۴۳].

در مطالعه دیگری ترکیب Artemisinin مشتق از گیاه *Arthemisia annua* بارگذاری شده در نانوحامل PLGA، (جدول ۲) توانست از طریق القاء وقفه در سیکل سلولی و آپوپتوز، باعث مهار انگل شود و نتایج نشان داده است این ترکیب باعث کاهش ۸۵ درصدی بار انگلی در کبد و ۸۲ درصدی در طحال شد و این مقادیر برای داروی آزاد برابر با ۶۰ درصد در کبد و ۵۲ درصد در طحال بود. کارایی این دارو

Northalrugosidine مشتق از گیاه *Thalictrum alpinum* (جدول ۲)، ترکیب ضدلیشرمانیایی دیگری است که از طریق اثر بر روی آنزیم تریپانوتیون ردوکتاز (Trypanothione reductase) باعث مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داده است این ترکیب در محیط درون‌تنی باعث کاهش ۶۵ درصدی بار انگلی در طحال و ۵۷ درصدی در کبد می‌شود و کارایی آن کمتر از گلوکانتیم بود. بنابراین ترکیب مناسبی برای درمان لیشرمانیا نمی‌تواند باشد.

خاصیت ضدلیشرمانیایی Curcumin مشتق از گیاه *Curcuma longa* (جدول ۲)، در مطالعه‌ای مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که این ترکیب با مکانیسم عملکرد ایجاد مرگ برنامه‌ریزی شده در انگل از طریق فعال کردن گونه‌های اکسیژن ((Reactive oxygen (ROS species) باعث مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داده است که این ترکیب در محیط درون‌تنی باعث کاهش ۵۲/۵ درصد اندازه زخم شد. کارایی آن در مقایسه گلوکانتیم یا آمفوتریسین مورد ارزیابی قرار نگرفت.

محققان خاصیت ضدلیشرمانیایی ترکیب $11\alpha,19\beta$ -dihydroxy-7-acetoxy-7-deoxoichangin مشتق از گیاه *Raputia heptaphylla* (جدول ۲)، را در مطالعه‌ای مورد بررسی قرار دادند، که نتایج این مطالعه نشان داد مکانیسم ضدلیشرمانیایی این ترکیب مربوط به اثرات ایمنومودولیتوری (Immunomodulatory effects) بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ((Antigen (APCs) presenting cells) می‌باشد. این ترکیب از طریق افزایش تولید نیتریک اکساید و افزایش بیان HLA-DR باعث مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داده است این ترکیب در محیط درون‌تنی باعث کاهش ۵۰ درصدی اندازه زخم نسبت به گروه کنترل منفی شد. همچنین از نظر درمان کامل بیماری کارایی کمتری نسبت به گلوکانتیم داشت. بنابراین ترکیب مناسبی برای درمان لیشرمانیا نمی‌تواند باشد.

در طحال شد. کارایی آن نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مقایسه نشد.

در مطالعه‌ای β -lapachone مشتق از گیاه *Lapacho* و بارگذاری شده در نانوحامل لیستین-کیتوزان (جدول ۲)، با تولید ROS و ایجاد آپوپتوز باعث مهار انگل شد و نتایج نشان داده است که نانوفرمولاسیون نتوانست باعث کاهش بار انگلی شود، اما توانست پیشرفت زخم را مهار کند. همچنین یافته‌های ایمونولوژی نشان داد که این ترکیب از طریق کاهش بیان IL-1 β و COX-2 و کاهش تراوش نوتروفیل‌ها، خاصیت ضدالتهابی نشان می‌دهد. بنابراین ترکیب مناسبی برای درمان لیشمانیا نمی‌تواند باشد.

نتایج تحقیقی نشان داده است که ترکیب 2',6'-*Piper dihydroxy-4'-methoxychalcone* مشتق از گیاه *aduncum* بارگذاری شده در نانوحامل پلی دی ال-لاکتید (جدول ۲)، توانست از طریق تغییر در سیالیت و ساختار غشاء انگل، باعث مرگ انگل شود. همچنین این ترکیب از طریق تغییر در ترکیب استرول، باعث خاصیت ضد لیشمانیایی می‌شود و نتایج نشان داده است که نانوذرات حامل این ترکیب توانستند باعث کاهش ۶۰ درصدی زخم شوند و کارایی این نانوترکیب تقریباً برابر با کارایی گلوکانتیم بود. بنابراین ترکیب مؤثری در درمان لیشمانیا می‌تواند باشد.

مشخص شده است که ترکیب *Oleanolic acid* مشتق از گیاه *Calendula officinalis* و بارگذاری شده در نانوحامل PLGA (جدول ۲) قادر است از طریق ایجاد آپوپتوز باعث مهار انگل شود و نتایج نشان داده است که *Oleanolic acid* بارگذاری شده در نانوحامل بار انگلی را ۷۸ درصد در طحال کاهش داد و این در حالی بود که *Oleanolic acid* آزاد تنها توانست بار انگلی را ۶۷ درصد در طحال کاهش دهد. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مقایسه نشد.

در کاهش بار انگلی نسبت به آمفوتریسین کمتر بود. بنابراین ترکیب مناسبی برای درمان لیشمانیا نمی‌تواند باشد.

مشخص شده است که *Andrographolide* مشتق از گیاه *Andrographis paniculata* و بارگذاری شده در نانوحامل لیپوزوم (جدول ۲)، با مکانیسم سیتواستاتیک و مهار رشد، خاصیت ضدلیشمانیایی خود را اعمال می‌کند و باعث مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داده است که شکل لیپوزومی آن باعث کاهش ۶۷ درصدی بار انگلی در طحال می‌شود. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مقایسه نشد.

محققان در مطالعه‌ای نشان داده‌اند که ترکیب *Pentalinonsterol* مشتق از گیاه *Pentalinon andrieuxii* و بارگذاری شده در نانوحامل لیپوزوم (جدول ۲) از طریق محافظت از بدن در برابر پاسخ سابتوکاین پیش التهابی قوی، باعث خواص ضدانگلی و مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داده است که شکل لیپوزومی این ترکیب توانست بار انگلی را بیش از ۵۰ درصد در کبد و طحال کاهش دهد. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مقایسه نشد.

در مطالعه‌ای مشخص شد که ترکیب *Amarogentin* مشتق از گیاه *Swertia chirayita* بارگذاری شده در نانوحامل لیپوزوم (جدول ۲) از طریق مهار آنزیم DNA توپوایزومراز یک، باعث مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داده است که شکل لیپوزومی این ترکیب باعث کاهش بار انگلی برابر با ۶۹ درصد در طحال می‌شود. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آمفوتریسین مقایسه نشد.

محققان نشان داده‌اند که *Quercetin* مشتق از گیاه *Ginkgo biloba* بارگذاری شده در نانوحامل لیپوزوم (جدول ۲) از طریق ایجاد و تولید ROS و اختلال در عملکرد میتوکندری باعث مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داده است که شکل لیپوزومی ترکیب باعث کاهش ۵۱ درصدی بار انگلی و شکل نیوزومی باعث کاهش ۶۸ درصدی بار انگلی

می‌دهد که با قرارگیری برخی از این ترکیبات در نانوکریرها، اثرات آنها بهبود یافته و در درمان لیشمانیا می‌توانند مؤثرتر واقع شوند.

۵. نتیجه‌گیری

در این مطالعه، خواص ضدلیشمانیایی ترکیبات گیاهی مختلفی مورد بررسی قرار گرفت و در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که تنها ترکیبی که نسبت به داروی استاندارد گلوکانتیم اثرات بهتری در درمان لیشمانیازیس داشته است ترکیب *Betulinic acid*-کیتوزان می‌باشد. اثرات درمانی این ترکیب به دلیل بارگذاری در نانوحامل کیتوزان، به شکل چشم‌گیری بهبود می‌یابد و ترکیب *Betulinic acid*-کیتوزان می‌تواند کاندید مناسبی برای معرفی درمان‌های جدید علیه لیشمانیا باشد.

مشارکت نویسندگان

آمیتیس رضانی و طاهره زاده‌مهریزی ۳۰٪
مصطفی پیرعلی‌همدانی، حسن ابراهیمی شاهم‌آبادی، مهدی میرزایی، مهدی شفیعی اردستانی، مصطفی حاجی‌ملاحسینی، نریمان مصفا، علی خامسی‌پور، احمد جوانمرد، شمسعلی رضازاده ۷۰٪.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ گونه تضادی در منافع این مقاله ندارند.

تقدیر و تشکر

از انستیتو پاستور ایران و دانشکده داروسازی دانشگاه تهران به دلیل همکاری در انجام این مطالعه تشکر می‌شود.

نتایج مطالعه‌ای نشان داده است که ترکیب 14-deoxy-11-oxoandrographolide مشتق از گیاه *Andrographis paniculata*، بارگذاری شده در نانوحامل لیپوزوم و نیوزوم (جدول ۲) باعث مهار انگل می‌شود و نتایج نشان داد که نانوترکیب در شکل لیپوزومی باعث کاهش ۷۲ درصدی بار انگلی و در شکل نیوزومی باعث کاهش ۷۸ درصدی بار انگلی در طحال شد و این درحالی بود که در شکل آزاد توانست باعث کاهش بار انگلی به میزان ۳۹٪ شود. کارایی این ترکیب نسبت به گلوکانتیم یا آفوتریسین مقایسه نشد. محققان در مطالعه‌ای نشان داده‌اند که ترکیب *Amarogentin* مشتق از گیاه *Swertia chirayita*، بارگذاری شده در نانوحامل لیپوزوم و نیوزوم (جدول ۲)، از طریق مهار آنزیم DNA توپوایزومراز یک باعث مهار انگل شد و نتایج نشان داد که *Amarogentin* در شکل آزاد باعث کاهش بار انگلی به میزان ۳۴ درصد در طحال شد و این در حالی بود که در شکل لیپوزومی ۶۹ درصد و در شکل نیوزومی باعث کاهش بار انگلی به میزان ۹۰ درصد شد همچنین لیپوزوم شاهد باعث کاهش ۱۲ درصدی بار انگلی و نیوزوم شاهد باعث کاهش ۱۴ درصدی بار انگلی شد و کارایی آن نسبت به گلوکانتیم یا آفوتریسین مقایسه نشد. در مجموع نتایج مطالعات مختلف که به طور خلاصه در جدول ۲ گردآوری شده است نشان داد که برخی از گیاهان دارویی (*Betulinic acid*-کیتوزان) در مقایسه با داروی خط اول درمان لیشمانیا یعنی گلوکانتیم در مهار انگل مؤثرتر بودند و برخی دیگر بر خلاف انتظار در مهار انگل اثرات درمانی ناچیزی داشتند، لذا نتایج این مطالعه نشان می‌دهد برخی از ترکیبات مؤثر مانند *Betulinic acid*، α -bisabolol (-) و 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone می‌توانند کاندید مناسبی برای معرفی درمان‌های جدید در درمان لیشمانیا باشند. از طرفی یافته جالب دیگر این مطالعه نشان

منابع

1. Naman CB, Gomes CM and Gupta G. Phytodrugs and Immunomodulators for the Therapy of Leishmaniasis. *Natural Products and Drug Discovery*. Elsevier, 2018, pp: 213-275.
2. Eshetu E, Awekew A and Bassa T. The Public Health significance of Leishmaniasis: an overview. *Journal of Natural Sciences Research* 2016; 6 (5): 48-57.
3. Mukbel RM, Khasharmeh RH, Hijjawi NS, Khalifeh MS, Hatmal MM and McDowell MA. Human immune response to salivary proteins of wild-caught *Phlebotomus papatasi*. *Parasitology Research* 2016; 115 (9): 3345-3355.
4. Castiglioni P, Hartley M-A, Rossi M, Prevel F, Desponds C, Utzschneider DT, Eren RO, Zangger H, Brunner L, Collin N, Zehn D, Kuhlmann FM, Beverley SM, Fasel N and Ronet C. Exacerbated leishmaniasis caused by a viral endosymbiont can be prevented by immunization with its viral capsid. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2017; 11 (1): e0005240.
5. Dujardin J-C. Epidemiology of Leishmaniasis in the Time of Drug Resistance (the Miltefosine Era). *Drug Resistance in Leishmania Parasites* Springer, 2018, pp: 85-107.
6. Akbari M, Oryan A and Hatam G. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A Review. *Acta Tropica* 2017; 172: 86-90.
7. Gomes CM, Cesetti MV, de Paula NA, Vernal S, Gupta G, Sampaio RN and Roselino AM. Field validation of SYBR green-and TaqMan-based real-time PCR using biopsy and swab samples to diagnose American tegumentary leishmaniasis in an area where *Leishmania (Viannia) braziliensis* is endemic. *Journal of Clinical Microbiol.* 2017; 55 (2): 526-534.
8. Salem MM and Werbovetz KA. Natural products from plants as drug candidates and lead compounds against leishmaniasis and trypanosomiasis. *Current Medicinal Chem.* 2006; 13 (21): 2571-2598.
9. Fournet A and Muñoz V. Natural products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs. *Current Topics in medicinal chemistry* 2002; 2(11): 1215-1237.
10. Ghosh AK, Bhattacharyya FK and Ghosh DK. *Leishmania donovani*: Amastigote inhibition and mode of action of berberine. *Experimental parasitology* 1985; 60(3): 404-413.
11. Vennerstrom J, Lovelace J, Waits V, Hanson WL and Klayman DL. Berberine derivatives as antileishmanial drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1990; 34(5): 918-921.
12. Corpas-Lopez V, Morillas-Marquez F, Navarro-Moll MCn, Merino-Espinosa G, Díaz-Sáez V and Martín-Sánchez J. (-)- α -Bisabolol, a promising oral compound for the treatment of visceral leishmaniasis. *Journal of natural products* 2015; 78(6): 1202-1207.
13. Cardona W, Quiñones W, Robledo S, Ivan Dari'o Ve'lez, Juan Murga, Jorge Garcí'a-Fortanet, Miguel Carda, Diana Cardonaa and Fernando Echeverri. Antiparasite and

antimycobacterial activity of passifloricin analogues. *Tetrahedron* 2006; 62(17): 4086-4092.

14. Waechter AI, Ferreira ME, Fournet A, Rojas de Arias A, Nakayama H, Torres S, Hocquemiller R and Cavé A. Experimental treatment of cutaneous leishmaniasis with argentilactone isolated from *Annona haematantha*. *Planta medica* 1997; 63(5): 433-435.

15. Naman CB, Gupta G, Varikuti S, Chai H, Doskotch RW, Satoskar AR and Kinghorn AD. Northalrugosidine is a bisbenzyltetrahydroisoquinoline alkaloid from *Thalictrum alpinum* with in vivo antileishmanial activity. *Journal of Natural Products* 2015; 78 (3): 552-556.

16. Fournet A, Inchausti A, Yaluff G, Rojas De Arias A, Guinaudeau H, Bruneton J, Breidenbach MA, Karplus PA and Faerman CH. Trypanocidal bisbenzylisoquinoline alkaloids are inhibitors of trypanothione reductase. *Journal of Enzyme Inhibition* 1998; 13 (1): 1-9.

17. Araujo CA, Alegrio LV, Gomes DC, Lima ME, Gomes-Cardoso L and Leon LL. Studies on the effectiveness of diarylheptanoids derivatives against *Leishmania amazonensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1999; 94 (6): 791-794.

18. Das R, Roy A, Dutta N and Majumder HK. Reactive oxygen species and imbalance of calcium homeostasis contributes to curcumin induced programmed cell death in *Leishmaniadonovani*. *Apoptosis* 2008; 13 (7): 867-882.

19. Granados-Falla D, Gomez-Galindo A, Daza A, Robledo S, Coy-Barrera C, Cuca L and

Delgado G. Seco-limonoid derived from *Raputia heptaphylla* promotes the control of cutaneous leishmaniasis in hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Parasitology* 2016; 143 (3): 289-299.

20. Granados-Falla D, Coy-Barrera C, Cuca L, Robledo S, Coy-Barrera C, Cuca L and Delgado G. Seco-limonoid 11 α , 19 β -dihydroxy-7-acetoxy-7-deoxoichangin promotes the resolution of *Leishmania panamensis* infection. *Advances in Bioscience and Biotechnol.* 2013; 4 (2): 304.

21. Chen M, Christensen SB, Blom J, Lemmich E, Nadelmann L, Fich K, Theander TG and Kharazmi A. Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993; 37 (12): 2550-2556.

22. Zhai L, Blom J, Chen M, Christensen SB and Kharazmi A. The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39 (12): 2742-2748.

23. Chen M, Christensen S, Theander TG and Kharazmi A. Antileishmanial activity of licochalcone in mice infected with *Leishmania major* and in hamsters infected with *Leishmania donovani*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994; 38 (6): 1339-1344.

24. Inacio JD, Canto-Cavaleiro MM and Almeida-Amaral EE. In vitro and in vivo effects of (-)-epigallocatechin 3-O-gallate on *Leishmania amazonensis*. *J. Natural Products* 2013; 76 (10): 1993-1996.

25. Inacio JD, Gervazoni L, Canto-Cavalheiro MM and Almeida-Amaral EE. The effect of (-)-epigallocatechin 3-O-gallate in vitro and in vivo in *Leishmania braziliensis*: involvement of reactive oxygen species as a mechanism of action. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; 8 (8): e3093.
26. Chowdhury S, Mukherjee T, Sengupta S, Chowdhury SR, Mukhopadhyay S and Majumder HK. Novel betulin derivatives as antileishmanial agents with mode of action targeting type IB DNA topoisomerase. *Molecular Pharmacol.* 2011; 80 (4): 694-703.
27. Meira CS, Barbosa-Filho JM, Lanfredi-Rangel A, Guimarães ET and Moreira DRM. Antiparasitic evaluation of betulinic acid derivatives reveals effective and selective anti-*Trypanosoma cruzi* inhibitors. *Experimental Parasitology* 2016; 166: 108-115.
28. Nazari J, Payamnoor V and Kavosi MR. The evaluation of the absorption of some secondary metabolites (betulin, betulinic acid, phenol, flavonoids) and antioxidant activity of wood-inhabiting fungi on *Betula pendula* (L) Roth. in Golestan province. *Eco-phytochemical Journal of Medicinal Plants* 2016; 4 (2): 44-55.
29. Baglin I, Mitaine-Offer A-C, Nour M, Tan K, Cave C and Lacaille-Dubois M-A. A review of natural and modified betulinic, ursolic and echinocystic acid derivatives as potential antitumor and anti-HIV agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2003; 3 (6): 525-539.
30. Alakurtti S, Mäkelä T, Koskimies S and Yli-Kauhaluoma J. Pharmacological properties of the ubiquitous natural product betulin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014; 29 (1): 1-13.
31. Ryu SY, Oak M-H, Yoon S-K, Cho DI, Yoo GS, Kim TS and Kim KM. Anti-allergic and anti-inflammatory triterpenes from the herb of *Prunella vulgaris*. *Planta Medica* 2016; 66 (4): 358-360.
32. Mehrizi TZ, Ardestani MS, Hoseini MHM, Khamesipour A, Mosaffa N and Ramezani A. Novel Nanosized Chitosan-Betulinic Acid Against Resistant *Leishmania Major* and First Clinical Observation of such parasite in Kidney. *Scientific Reports* 2018; 8 (1): 11759.
33. Sporn MB, Liby KT, Yore MM, Fu L, Lopchuk JM and Gribble GW. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. *Journal of Natural Products* 2011; 74 (3): 537-545.
34. Chowdhury AR, Mandal S, Goswami A, Ghosh M, Mandal L, Chakraborty D, Ganguly A, Tripathi G, Mukhopadhyay S, Bandyopadhyay S and Majumder HK. Dihydrobetulinic acid induces apoptosis in *Leishmania donovani* by targeting DNA topoisomerase I and II: implications in antileishmanial therapy. *Molecular Medicine* 2003; 9 (1-2): 26-36.
35. Haavikko R. Synthesis of betulin derivatives with new bioactivities. 2015, 45-49. Doctoral dissertation (article-based).
36. Koohi Moftakhari Esfahani M, Alavi SE, Shahbazian S and Ebrahimi Shahmabadi H. Drug Delivery of Cisplatin to Breast Cancer by Polybutylcyanoacrylate Nanoparticles.

- Advances in Polymer Technol.* 2018; 37 (3): 674-678.
37. Bagherpour Doun SK, Alavi SE, Koohi Moftakhari Esfahani M, Ebrahimi Shahmabadi H, Alavi F and Hamzei S. Efficacy of Cisplatin-loaded poly butyl cyanoacrylate nanoparticles on the ovarian cancer: an in vitro study. *Tumor Biology* 2014; 35 (8): 7491-7497.
38. Ebrahimi Shahmabadi H, Movahedi F, Koohi Moftakhari Esfahani M, Alavi SE, Eslamifar A, Mohammadi Anaraki G and Akbarzadeh A. Efficacy of Cisplatin-loaded polybutyl cyanoacrylate nanoparticles on the glioblastoma. *Tumor Biology* 2014; 35 (5): 4799-4806.
39. Zadeh Mehrizi T, Mosaffa N, Haji MollaHoseini M, Shafiee Ardestani M, Khamesipour A and Ramezani A. In Vivo Therapeutic Effects of Four Synthesized Antileishmanial Nanodrugs in the Treatment of Leishmaniasis. *Archives of Clinical Infectious Diseases* 2018; 13 (5): e80314.
40. Zadeh Mehrizi T, Shafiee Ardestani M, Haji Molla Hoseini M, Khamesipour A, Mosaffa N and Ramezani A. Novel nano-sized chitosan amphotericin B formulation with considerable improvement against Leishmania major. *Nanomedicine (Lond)* 2018; 13 (24): 3129-3147.
41. Zadeh Mehrizi T, Shafiee Ardestani M, Haji Molla Hoseini M, Khamesipour A, Mosaffa N and Ramezani A. Novel Nanosized Chitosan-Betulinic Acid Against Resistant Leishmania Major and First Clinical Observation of such parasite in Kidney. *Scientific Reports* 2018; 8 (1): 11759.
42. Zadeh Mehrizi T, Shafiee Ardestani M, Khamesipour A, Haji Molla Hoseini M, Mosaffa N, Anissian A and Ramezani A. Reduction toxicity of Amphotericin B through loading into a novel nanoformulation of anionic linear globular dendrimer for improve treatment of leishmania major. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2018; 29 (8): 125.
43. Zadeh Mehrizi T, Shafiee Ardestani M, Haji Molla Hoseini M, Khamesipour A, Mosaffa N, Ebrahimi Shahmabadi H and Ramezani A. A novel nanoformulation of antileishmanial drug of Betulinic acid loaded anionic linear globular dendrimer to increase the solubility and improvement the therapeutic effects of L. major. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sceinces* 2018; 14: 7593-7607.
44. Want MY, Islamuddin M, Chouhan G, Ozbak HA, Hemeg HA, Dasgupta AK, Chattopadhyay AP and Afrin F. Therapeutic efficacy of artemisinin-loaded nanoparticles in experimental visceral leishmaniasis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2015; 130: 215-221.
45. Sen R, Bandyopadhyay S, Dutta A, Mandal G, Ganguly S, Saha P and Chatterjee M. Artemisinin triggers induction of cell-cycle arrest and apoptosis in Leishmania donovani promastigotes. *Journal of Medical Microbiol* 2007; 56 (9): 1213-1218.
46. Gorter K. Sur le principe amer de l'Andrographis paniculata N. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* 1911; 30 (4): 151-160.
47. Sinha J, Mukhopadhyay S, Das N and Basu MK. Targeting of liposomal andrographolide to

- L. donovani-infected macrophages in vivo. *Drug Delivery* 2000; 7 (4): 209-213.
48. Pan L, Lezama-Davila CM, Isaac-Marquez AP, Calomeni EP, Fuchs JR, Satoskar AR, and Kinghorn AD. Sterols with antileishmanial activity isolated from the roots of *Pentalinon andrieuxii*. *Phytochemistry* 2012; 82: 128-135.
49. Gupta G, Peine KJ, Abdelhamid D, Snider H, Shelton AB, Rao L, Kotha SR, Huntsman AC, Varikuti S, Oghumu S, Naman CB, Pan L, Parinandi NL, Papenfuss TL, Kinghorn AD, Bachelder EM, Ainslie KM, Fuchs JR, Satoskar AR. A Novel Sterol Isolated from a Plant Used by Mayan Traditional Healers Is Effective in Treatment of Visceral Leishmaniasis Caused by *Leishmania donovani*. *ACS Infectious Diseases* 2015; 1 (10): 497-506.
50. Satoskar AR, Fuchs JR, Kinghorn AD, Pan L, Lezama-Davila CM and Bachelder E. Antileishmanial compositions and methods of use. Google Patents, 2014; US20170305959A1
51. Korte F. Amarogentin, ein neuer Bitterstoff aus Gentianaceen. Charakteristische Pflanzeninhaltsstoffe, IX. Mitteil. *Chemische Berichte* 1955; 88 (5): 704-707.
52. Medda S, Mukhopadhyay S and Basu MK. Evaluation of the in-vivo activity and toxicity of amarogentin, an antileishmanial agent, in both liposomal and niosomal forms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 44 (6): 791-794.
53. Fonseca-Silva F, Inacio JD, Canto-Cavaleiro MM, Almeida-Amaral EE. Reactive oxygen species production and mitochondrial dysfunction contribute to quercetin induced death in *Leishmania amazonensis*. *PloS One* 2011; 6 (2): e14666.
54. Tasdemir D, Kaiser M, Brun R, Yardley V, Schmidt TJ, Tosun F and Rüedi P. Antitrypanosomal and antileishmanial activities of flavonoids and their analogues: in vitro, in vivo, structure-activity relationship, and quantitative structure-activity relationship studies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50 (4): 1352-1364.
55. Sarkar S, Mandal S, Sinha J, Mukhopadhyay S, Das N and Basu M. Quercetin: critical evaluation as an antileishmanial agent in vivo in hamsters using different vesicular delivery modes. *Journal of Drug Targeting* 2002; 10 (8): 573-578.
56. Moreno E, Schwartz J, Larrea E, Conde I, Font M, Sanmartín C, Irache JM, Espuelas S. Assessment of β -lapachone loaded in lecithin-chitosan nanoparticles for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis in *L. major* infected BALB/c mice. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2015; 11 (8): 1993-2002.
57. Almeida ERd. Preclinical and clinical studies of lapachol and beta-lapachone. *The Open Natural Products Journal* 2009; 2 (1): 42-47.
58. Torres-Santos EC, Rodrigues JM, Moreira DL, Kaplan MAC and Rossi-Bergmann B. Improvement of in vitro and in vivo antileishmanial activities of 2', 6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone by entrapment in poly (D, L-lactide) nanoparticles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43 (7): 1776-1778.
59. Torres-Santos EC, Sampaio-Santos MI, Buckner FS, Yokoyama K, Gelb M, Urbina JA

- and Rossi-Bergmann B. Altered sterol profile induced in *Leishmania amazonensis* by a natural dihydroxymethoxylated chalcone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63 (3): 469-472.
60. Ghosh S, Kar N and Bera T. Oleanolic acid loaded poly lactic co-glycolic acid-vitamin E TPGS nanoparticles for the treatment of *Leishmania donovani* infected visceral leishmaniasis. *International Journal of Biological Macromolecules* 2016; 93: 961-970.
61. Kar P, Goyal AK, Das AP and Sen A. Antioxidant and pharmaceutical potential of *Clerodendrum L.*: An overview. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)* 2014; 8 (4): 210-216.
62. Jesus JA, Lago JHG, Laurenti MD, Yamamoto ES and Passero LFD. Antimicrobial activity of oleanolic and ursolic acids: an update. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015; 2015: 1-14.
63. Lala S, Nandy A, Mahato S and Basu M. Delivery in vivo of 14-deoxy-11-oxoandrographolide, an antileishmanial agent, by different drug carriers. *Indian J Biochem Biophys* 2003; 40 (3): 169-74.
64. Duke J. Handbook of Medicinal herbs/James A. Duke, with Bogenschutz-Godwin M, duCellier J, Duke PK. CRC press LLC, Boca Raton, Florida USA., 2002, pp: 654-796.
65. Kamatou G, Viljoen A, Gono-Bwalya A, van Zyl RL, van Vuuren SF, Lourens AC, Başer KH, Demirci B, Lindsey KL, van Staden J, Steenkamp P. The in vitro pharmacological activities and a chemical investigation of three South African *Salvia* species. *Journal of Ethnopharmacology* 2005; 102 (3): 382-390.
66. Braga PC, Dal Sasso M, Fonti E, Culici M. Antioxidant activity of bisabolol: inhibitory effects on chemiluminescence of human neutrophil bursts and cell-free systems. *Pharmacology* 2009; 83 (2): 110-115.
67. Baylac S and Racine P. Inhibition of 5-lipoxygenase by essential oils and other natural fragrant extracts. *International Journal of Aromatherapy* 2003; 13 (2-3): 138-142.
68. Niranjana A, Tewari SK and Lehri A. Biological activities of kalmegh (*Andrographis paniculata* Nees) and its active principles. *Indian Journal of Natural products and Resources* 2010; 1 (2): 125-135.
69. Amin A, Subbaiah T and Abbasi K. Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay, and mode of action. *Canadian Journal of Microbiol.* 1969; 15 (9): 1067-1076.
70. Wolfram S, Block M and Ader P. Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of rat small intestine. *The Journal of Nutrition* 2002; 132 (4): 630-635.
71. Yamamoto N, Moon J-H, Tsushida T, Nagao A, Terao J. Inhibitory effect of quercetin metabolites and their related derivatives on copper ion-induced lipid peroxidation in human low-density lipoprotein. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1999; 372 (2): 347-354.
72. Reddy ACP and Lokesh BR. Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the

oxidation of ferrous iron. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1994; 137 (1): 1-8.

73. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC and Maheshwari RK. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair and Regeneration* 1998; 6 (2): 167-177.

74. Thaloor D, Singh AK, Sidhu GS, Prasad PV, Kleinman HK and Maheshwari RK. Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin. *Cell Growth and Differentiation-Publication American Association for Cancer Research* 1998; 9 (4): 305-312.

75. Singh SV, Hu X, Srivastava SK, Singh M, Xia H, Orchard JL and Zaren HA. Mechanism of inhibition of benzo [a] pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin. *Carcinogenesis* 1998; 19(8): 1357-1360.

76. Fakhraee F, Badiie A, Alavizadeh SH, Jalali SA, Chavoshian O, Khamesipour A, Mahboudi F and Jaafari MR. Coadminstration of L. major amastigote class I nuclease (rLmaCIN)

with LPD nanoparticles delays the progression of skin lesion and the L. major dissemination to the spleen in BALB/c mice-based experimental setting. *Acta Tropica* 2016; 159: 211-218.

77. Ray S, Majumder HK, Chakravarty AK, Mukhopadhyay S, Gil RR and Cordell GA. Amarogentin, a naturally occurring secoiridoid glycoside and a newly recognized inhibitor of topoisomerase I from *Leishmania donovani*. *Journal of Natural Products* 1996; 59 (1): 27-29.

How to cite this article: Zadeh Mehrizi T, Pirali Hamedani M, Ebrahimi Shahmabadi H, Mirzaei M, Shafiee Ardestani M, Haji Molla Hoseini M, Mosaffa N, Khamesipour A, Javanmard A, Rezazadeh Sh, Ramezani A. Effective materials of medicinal plants for leishmania treatment *in vivo* environment. *Journal of Medicinal Plants* 2020; 19(74): 39-62.
doi: 10.29252/jmp.19.74.39



Institute of
Medicinal Plants

Journal of Medicinal Plants

Journal homepage: www.jmp.ir



Review Article

Effective materials of medicinal plants for leishmania treatment *in vivo* environment

Tahereh Zadeh Mehrizi¹, Mostafa Pirali Hamedani², Hasan Ebrahimi Shahmabadi³, Mehdi Mirzaei⁴, Mehdi Shafiee Ardestani⁵, Mostafa Haji Molla Hoseini⁶, Nariman Mosaffa⁶, Ali Khamesipour⁷, Ahmad Javanmard⁸, Shamsali Rezazadeh⁹, Amitis Ramezani^{1,*}

¹ Department of Clinical Research, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

² Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Microbiology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

⁴ Iran Ministry of Health and Medical Education, Deputy Ministry for Education, Academic Staff Member

⁵ Department of Radiopharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Department of Medical Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁸ Researcher, Department of Nutrition, Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁹ Medicinal Plants Research Center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, Karaj, Iran

ARTICLE INFO

Keywords:

Leishmaniasis
Medicinal plants
Nanocarriers
Mechanism of action

ABSTRACT

Background: Treatment of leishmaniasis is a challenge due to problems such as high price and dose of the drug, drug resistance and side effects. **Objective:** The study aims to introduce plants compounds, which their antileishmanial effects were approved *in vivo* conditions. **Methods:** This study as a review article was performed by searching the keywords of “medicinal plants with *in vivo* antileishmanial effects, nanocarrier, clinical trials, and mechanism of action” in the well-known databases to 2018. In this study, 14 medicinal plant compounds with antileishmanial effects were reviewed and mechanism of action and their *in vivo* therapeutic effect were evaluated. **Results:** It was found that while some of these compounds had low antileishmanial effects, their efficacy against leishmaniasis was significantly increased through loading into nanocarriers. **Conclusion:** This study indicated that active component of medicinal plants especially along with nano carriers can be of interest for the treatment of Leishmania.

Abbreviations: ALP, Alkaline phosphatase; ALT, Alanine aminotransferase; AST, Aspartate Amino Transferase; BUN, Blood urea nitrogen; COX-2, cyclooxygenase-2; EGCG, epigallocatechin-3-O-gallate; HLA, Human leukocyte antigen; IL, Interleukin; PBS, Phosphate-buffered saline; PLGA, Poly Lactic-co-Glycolic Acid; ROS, Reactive oxygen species.

* Corresponding author: a_ramezani@pasteur.ac.ir

Received 2 December 2018; Received in revised form 25 July 2019; Accepted 11 August 2019

doi: [10.29252/jmp.19.74.39](https://doi.org/10.29252/jmp.19.74.39)

© 2020. Open access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)