



## بررسی اثرات مهارى هتروسیکل های نیتروژن دار، نانو ذرات منیزیم اکسید، نایسین و پلی الایزین بر انتروباکتر آئروژنز (پاتوژن بیمارستانی)

طاہره سربوزی حسین آبادی: دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

حمید بیضائی: گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه زابل، زابل، ایران

سید هادی هاشمی: گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

بهزاد قاسمی: دانشکده علوم پزشکی تربت جام، تربت جام، ایران

امیر اسماعیلی: کارشناس پرستاری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران (\*نویسنده مسئول) [amir.smaily7299@gmail.com](mailto:amir.smaily7299@gmail.com)

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

مشتقات هتروسیکلی،

نانوذرات منیزیم اکسید،

نایسین،

پلی الایزین،

انتروباکتر آئروژنز

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۲/۲۲

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۲۳

**زمینه و هدف:** انتروباکتر آئروژنز یکی از عوامل عفونت‌های بیمارستانی است که سویه‌های استاندارد آن به سرعت در برابر آنتی بیوتیک‌ها مقاوم می‌شوند. کشف عوامل بازدارنده جدید جهت مقابله با این پاتوژن همواره رو به گسترش است. در این تحقیق، اثرات بازدارندگی چند ترکیب شیمیایی سنتزی شامل نانو ذرات منیزیم اکسید، مشتقات تیزاول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین و ترکیبات طبیعی نایسین و پلی الایزین بر علیه انتروباکتر آئروژنز بررسی شده است. **روش کار:** مطالعه از نوع تجربی می‌باشد. محلول‌هایی از کلیه ترکیبات با غلظت اولیه مشخص در ۱۰٪ DMSO تهیه گردید. تست‌های آنتی بیوگرام طبق روش‌های انتشار در دیسک و برات میکرو دایلوژن تحت دستور العمل‌های CLSI انجام گرفت. **یافته‌ها:** مشتقات تیزاول و تتراهیدروپیریمیدین، نانوذرات منیزیم اکسید، نایسین و پلی الایزین فاقد اثر مهارى بر انتروباکتر آئروژنز بودند. تنها ایمیدازولیدین‌های ۱۰a و ۱۰c با قطر هاله مهار رشد ۶/۱۲ و ۱۱/۵۲ میلی متر، حداقل غلظت مهارى (MIC-MBC) ۱۰۲۴ و ۲۵۶ میکروگرم بر میلی لیتر و حداقل غلظت کشندگی (Minimum Bactericidal Concentration) ۲۰۴۸ و ۵۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر بر انتروباکتر آئروژنز اثر مهارى داشتند.

**نتیجه‌گیری:** اثرات مهارى ایمیدازولیدین‌های ۱۰a و ۱۰c بر سویه استاندارد انتروباکتر آئروژنز اثبات شد. طراحی و سنتز مشتقات جدید از این خانواده با قدرت اثر بیشتر، می‌تواند در مطالعات آتی مد نظر قرار گرفته شود.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** معاونت آموزشی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه و سرپرست کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه

شیوه استناد به این مقاله:

Sarbooz Hossain Abadi T, Beyzaei H, Hashemi SH, Ghasemi B, Smaily A. Study of the inhibitory effects of *n*-heterocycles, magnesium oxide nanoparticles, nisin and poly-*l*-lysine on *Enterobacter aerogenes* (hospital pathogen). Razi J Med Sci. 2019;26(7):57-65.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

## Study of the inhibitory effects of *n*-heterocycles, magnesium oxide nanoparticles, nisin and poly-*L*-lysine on *Enterobacter aerogenes* (hospital pathogen)

**Tahere Sarbooz Hossain Abadi**, MSc, School of Nursing and Midwifery, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

**Hamid Beyzaei**, PhD, Associate Professor of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran

**Seyed-Hadi Hashemi**, PhD, Assistant Professor of Animal Health and Veterinary Science, Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary, University of Zabol, Zabol, Iran

**Behzad Ghasemi**, DVM, Torbat Jam Faculty of Medical Sciences, Torbat Jam, Iran

**Amir Smaily**, Students Research Committee, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran  
(\*Corresponding author) [amir.smaily7299@gmail.com](mailto:amir.smaily7299@gmail.com)

### Abstract

**Background:** *Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*) is one of the causes of hospital-acquired infections, which its standard strains quickly become resistant to the antibiotics. The discovery of new inhibitory agents against this pathogen is constantly expanding. In this study, the inhibitory effects of several synthetic chemical compounds including magnesium oxide nanoparticles and thiazole, imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives and natural compounds including nisin and poly-*L*-lysine were evaluated against *E. aerogenes*.

**Methods:** The project is an experimental study. Solutions of all compounds with a specific initial concentration were prepared in 10% DMSO. Antibiogram tests were performed by disc diffusion and broth micro dilution methods according to CLSI guidelines.

**Results:** Thiazole and tetrahydropyrimidine derivatives, magnesium oxide nanoparticles, nisin and poly-*L*-lysine had no inhibitory effects on *E. aerogenes*. Only, imidazolidines 10a and 10c were effective against *E. aerogenes* with Inhibition Zone Diameter (IZD) = 6.12 and 11.52 mm, Minimum Inhibitory Concentration (MIC) = 1024 and 256 µg/ml, and Minimum Bactericidal Concentration (MBC) = 2048 and 512 µg/ml, respectively.

**Conclusion:** The inhibitory effects of imidazolidines 10a and 10c were proved on the standard strains of *E. aerogenes*. Design and synthesis of new and more effective derivatives having imidazolidine skeletons can be considered in future studies.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences

### Keywords

heterocyclic derivatives,  
Magnesium oxide  
nanoparticles,  
Nisin,  
poly-*L*-lysine,  
*E. aerogenes*

Received: 12/05/2019

Accepted: 13/08/2019

### Cite this article as:

Sarbooz Hossain Abadi T, Beyzaei H, Hashemi SH, Ghasemi B, Smaily A. Study of the inhibitory effects of *n*-heterocycles, magnesium oxide nanoparticles, nisin and poly-*L*-lysine on *Enterobacter aerogenes* (hospital pathogen). Razi J Med Sci. 2019;26(7):57-65.

\*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

اثبات شده است (۱۱).

تتراهیدروپیریمیدین حلقه‌ای مهم در ساختار شیمیایی برخی ترکیبات است که از مشتقات آن خواص درمانی چون قدرت مهار التهاب، آنزیم‌ها، بیماری سل و سلول‌های سرطانی و کنترل قارچ‌هایی چون *آسپرژیلوس نیچر* و *کاندیدا آلبیکنس* و انگل‌ها مشاهده شده است (۱۲). تحقیقات اثر مهار مشتقات این خانواده بر باکتری‌های بیماری‌زایی چون *اشرشیاکلی*، *کلبسیلا پنومونیه*، *سودوموناس آئروژینوزا* و *استافیلوکوکوس پیدرمیس* را نشان داده است (۱۳). نانوذرات مجموعه‌ای از آنها با اندازه ۱۰۰-۱ نانومتر هستند که دارای خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد می‌باشند و نانوتکنولوژی در بسیاری از علوم به سرعت در حال پیشرفت است که از این میان سهم پزشکی و داروسازی قابل توجه است (۱۴). تحقیقات بر نانوذرات فلزات به علت اثرات درمانی متعدد بیش از سایرین متمرکز شده است و از این میان نانوذرات منیزیم جایگاه ویژه‌ای دارند (۱۴). نانوذرات منیزیم در درمان ناراحتی‌های معده، بازسازی استخوان، تقویت سیستم عصبی و کنترل سرطان نقش دارند (۱۵). فاکتورهایی چون سمیت پایین، طیف اثرگذاری متنوع بر باکتری‌های گرم-منفی و گرم-مثبت و تهیه نسبتاً آسان و ارزان نانوذرات منیزیم، آنها را به عنوان ترکیب جدید و مناسب برای مهار باکتری‌ها معرفی کرده است (۱۶).

پلی الایزین هموپلیمری از اسید آمینه لایزین است که از باکتری حاصل شده و فاقد اثر سمیت بر سیستم عصبی، ایمنی و تولید مثلی حیوانات آزمایشگاهی است (۱۷). در برخی کشورها از این ترکیب برای نگهداری مواد غذایی چون برنج و سبزی استفاده می‌شود و اکنون محققین بر اثر مهار پلی الایزین بر روی باکتری‌ها متمرکز شده اند (۱۷).

نایسین یک پپتید با وزن مولکولی پایین با ۳۴ اسید آمینه و وزن مولکولی ۳۵۱۰ دالتون است که از باکتری *لاکتوکوکوس لاکتیس* به دست می‌آید (۱۸). عدم اثر سرطان‌زایی، عدم اثر بر فلور روده و عدم تغییر

*انتروباکتر آئروژنز* باکتری گرم منفی است که به صورت فرصت طلب، در بروز عفونت‌های بیمارستانی نقش مهمی ایفا می‌کند و هر ساله معضلات این عامل از کشورهای پیشرفته و در حال پیشرفت گزارش می‌شود (۱). سویه‌های این پاتوژن نه تنها به راحتی به بتالاکتام‌ها مقاوم شده‌اند، بلکه در سال‌های اخیر گزارشات متعدد نشان می‌دهد سویه‌های *انتروباکتر آئروژنز* به کلاس‌های دیگر آنتی بیوتیک‌ها چون سفنازیدیم و نورفلوکسازین نیز مقاوم شده‌اند (۱). این مقاومت دارویی افزایش هزینه‌های درمان و بالا بردن مرگ و میر را در پی دارد و حل این مشکل با شناسایی ترکیبات جدید ضد باکتریایی مانند مشتقات هتروسیکل، نانوذرات و پپتیدها مد نظر محققین قرار گرفته است (۲).

تiazول‌ها ساختاری حلقوی دارند و در ویتامین B<sub>۱</sub> و پنی‌سیلین حضور دارند (۳). مشتقات تiazول دارای اثرات اثبات شده ضد سرطان، فشار خون، چربی خون و عفونت ویروس HIV هستند (۴). این ترکیبات قابلیت مهار التهاب، انگل‌ها مانند پشه آنوفل یا تریپانوزما و قارچ‌هایی چون *کاندیدا آلبیکنس* در شرایط آزمایشگاهی را دارند (۵). از میان خواص درمانی متعدد تiazول‌ها، اثر ضد باکتریایی بیشتر مورد توجه محققین بوده است که حاصل مطالعات آن‌ها تایید اثر مهار قابل توجه این ترکیبات بر روی پاتوژن‌هایی چون *استافیلوکوکوس اورئوس*، *باسیلوس سرئوس* و *پروتئوس میرابلیس* در شرایط آزمایشگاهی بوده است (۶).

ایمیدازولیدین‌ها از جمله هتروسیکلی شناخته شده هستند که در داروهایی چون میدازولام، فنی توئین و کتوکونازول وجود دارند (۷-۹). اثرات درمانی چون مهارکننده درد، التهاب و سرطان، کنترل دیابت و اثرات ضد انگلی و ضد قارچی از ایمیدازولیدین‌ها مشاهده شده است (۱۰). محققین قدرت بالای ضد باکتریایی این خانواده را گزارش کرده‌اند و اثرات مهاري آن‌ها بر پاتوژن‌هایی چون *انتروکوکوس فکالیس*، *سالمونلا تیفی موریوم* و *پروتئوس وگاریس*

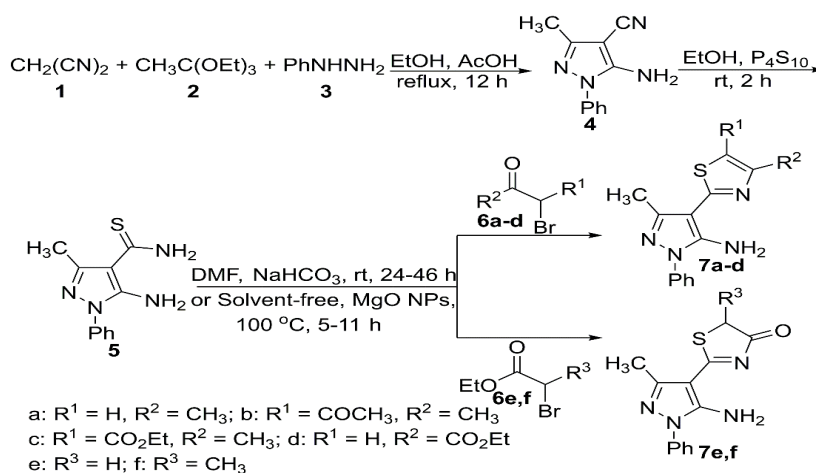
- ۳-متیل-۴-(۴-متیل تiazول-۲-ایل)-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-آمین (Va)  
 ۱-(۲)-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۴-متیل تiazول-۵-ایل-اتان-۱-اون (Vb)  
 ۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات (Vc)  
 ۲-اتیل (۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل) تiazول-۴-کربوکسیلات (Vd)  
 ۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل) تiazول-۴-(ΔH) اون (Ve)  
 ۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۵-متیل تiazول-۴-(ΔH) اون (Vf)

سنتر مشتقات تتراهیدروپیریمیدین و ایمیدازولیدین بدین ترتیب انجام پذیرفت. تیوآمیدهای حلقوی ۱۰a-h بر اساس روش گزارش شده قبلی که در ادامه توضیح داده شده است، سنتر گردیدند. مخلوطی از ۲،۱- یا ۳،۱-دی آمینوآلکان های ۱۰a-f (۱۰ میلی مول) و کربن دی سولفید (۱۰ میلی مول، ۰/۷۶ گرم) و نانوذرات MgO (۲،۵ میلی مول، ۰/۱ گرم) در ۲۰ میلی لیتر اتانول ۹۶٪ در دمای اتاق برای ۵-۲/۵ ساعت همزده شدند. ۱۰ میلی لیتر دی متیل سولفوکسید به مخلوط در انتهای واکنش اضافه شد و محتویات برای مدت ۵ دقیقه دیگر همزده شد. نانوذرات توسط صافی جدا شدند. محلول صاف شده به تدریج به مخلوطی از یخ خردشده و آب اضافه گردید. رسوبات تشکیل شده پس از صاف شدن و شستشو با اتانول و آب، در دمای ۸۰

طعم غذا سبب شده است تا استفاده از نایسین در غذا از نظر تغذیه ای توصیه شود (۱۸). تحقیقات اثر مهارى این پپتید را بر روی پاتوژن‌هایی مانند/استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیغیموریوم و کاندیدا آلبیکنس نشان داده شده است (۱۹).  
 در این مطالعه آزمایشگاهی، اثر مهارى ترکیبات فوق که همگی از ترکیبات جدید با قدرت ضد باکتریایی هستند بر سویه استاندارد/نتروباکتر آئروژنز بررسی و مقایسه شده است.

## روش کار

مطالعه از نوع تجربی می‌باشد. سنتز مشتقات تiazول بدین ترتیب انجام پذیرفت. پیرازول ۴ به عنوان ماده شروع کننده از واکنش مالونونیتریل (۱) (۲/۱۸ گرم، ۳۳ میلی مول)، تری اتیل اورتو استات (۲) (۵/۵۲ گرم، ۳۴ میلی مول)، فنیل هیدرازین (۳) (۳/۵۷ گرم، ۳۳ میلی مول) و چند قطره استیک اسید در اتانول (۳۰ میلی لیتر) تحت رفلکس برای ۱۲ ساعت تهیه شد. سپس از واکنش این پیرازول (۱/۹۸ گرم، ۰/۰۱ مول) با P4S10 (۴/۴۴ گرم، ۰/۰۲ مول) در اتانول مطلق (۲۰ میلی لیتر)، تیوآمید ۵ تولید گردید. در نهایت از برهمکنش تیوآمید به دست آمده (۰/۲۳ گرم، ۱ میلی مول)، سدیم بیکربنات (۰/۰۸ گرم، ۱ میلی مول) و ۱-برمو کربونیل های ۶a-f (۱ میلی مول) در حلال DMF (۱ میلی لیتر) در دمای اتاق، تiazول های ۷a-f به عنوان محصولات نهایی به دست آمدند (۲۰).



شکل ۱- مراحل کلی سنتز مشتقات ۷a-f تiazول

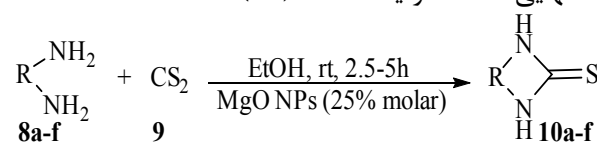
مصرف در دمای ۲۰- سانتی گراد نگهداری گردید (۱۹).

باکتری‌های مورد مطالعه، سویه استاندارد/نتروباکتر آئروژنزر (PTCC 1221) از مرکز کلکسیون میکروارگانیسم های صنعتی ایران (PTCC) تهیه شد. باکتری‌ها برای رشد اولیه بر روی محیط مولر-هینتون برات (مرک آلمان) کشت و برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس انکوبه شدند. سرانجام در شرایط استریل توسط دستگاه اسپکتروفتومتر غلظت نیم مک فارلند ( $10^8 \times 1/5$ ) واحد تشکیل کلونی بر میلی لیتر) از هر باکتری در محیط مولر-هینتون برات (مرک آلمان) به دست آمد که بعد از رقیق سازی غلظت  $5 \times 10^5$  واحد تشکیل کلونی بر میلی لیتر به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته می‌شود (۲۲).

آزمایش MIC در پلیت ۹۶ خانه‌ای استریل و با روش برات میکرو دایلوژن طبق استاندارد CLSI در محیط مولر-هینتون برات انجام شد. غلظت ابتدایی ۲۰۴۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر از کلیه ترکیبات به استثناء ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر برای پلی الایزین استفاده گردید و رقت سازی در خانه‌ها به ترتیب انجام گرفت. DMSO به عنوان کنترل منفی استفاده گردید. سپس پلیت ۹۶ خانه برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در انکوباتور شیکردار قرار داده شد. بعد انکوباسیون، کمترین غلظتی که در آن کدورت حاصل از رشد باکتری مشاهده نشد به عنوان حداقل غلظت مهاری (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) تعیین شد (۲۲).

به منظور تعیین حداقل غلظت کشندگی (MBC)، از تمام چاهک‌های فاقد کدورت در محیط مولر-هینتون آگار کشت و در دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت انکوباسیون گردید. کمترین غلظتی که باکتری

درجه سانتی گراد در آن خشک گردیدند تا محصولات نهایی ۱۰a-f تولید گشتند (۲۱).



R = a:  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ; b:  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ; c:  $-\overline{\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}-}$ ; d:  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; e:  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ; f:  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Et})-$

ایمیدازولیدین-۲-تیون ۱۰a

۴،۴-دی متیل ایمیدازولیدین-۲-تیون ۱۰b

اکتاهیدرو-۲H-بنزو[d]ایمیدازول-۲-تیون ۱۰c

تتراهیدروپیریمیدین-۲(1H)-تیون ۱۰d

۵،۵-دی متیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(1H)-تیون

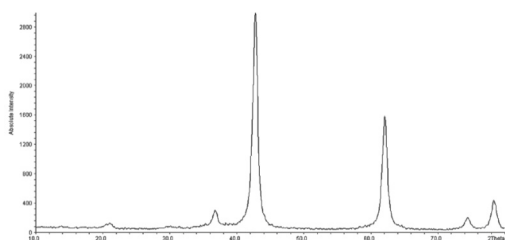
۱۰e

۴-اتیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(1H)-تیون ۱۰f

نانوذرات منیزیم اکسید (Magnesium oxide-MgO) طبق روش شیمیایی مرطوب که قبلاً گزارش شده است تهیه گردیدند. سوسپانسیونی از نشاسته (۰/۱ گرم) و منیزیم نیترات (۱۲/۸۳ گرم) در ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر تهیه شد. سپس ۲۵ میلی لیتر محلول سدیم هیدروکسید (۰/۰۰۸ مولار) به تدریج به این مخلوط ضمن همزدن شدید برای مدت زمان ۲ ساعت اضافه گردید. سپس مخلوط حاصل برای مدت زمان ۲۴ ساعت در دمای اتاق بدون همزدن حفظ شد. در نهایت سوسپانسیون برای مدت ۱۰ دقیقه در دور rpm ۱۰۰۰۰ سانتریفیوژ شد. پس از سرریز کردن محلول، رسوبات ته نشین شده سه مرتبه با آب مقطر شستشو و در هر مرحله مجدداً سانتریفیوژ گردید. نانوذرات منیزیم هیدروکسید در کوره الکتریکی در دمای ۳۰۰ درجه سانتی گراد برای مدت ۴ ساعت قرار داده شد تا نانوذرات منیزیم اکسید در اندازه ۲۳/۷-۲۵/۷ نانومتر تولید گردیدند (۲۰).

بودر پلی الایزین از شرکت سیگما تهیه گردید، پس از محلول سازی و فیلتراسیون ۰/۲۲ میکرون، آماده استفاده شد (۱۷).

نایسین با برند شرکت سیگما تهیه گردید. برای آماده سازی در کلریدریک اسید ۲ درصد استریل حل گردید، سپس در بن ماری در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد به مدت ۷ دقیقه حرارت دید. پس از سانتریفیوژ و فیلتراسیون مایع رویی با فیلتر ۰/۲۲ میکرون، تا هنگام



شکل ۲- طیف XRD نانوذرات MgO.

در آن رشد نکرده بود به عنوان MBC گزارش گردید (۲۲).

برای تعیین قطر هاله عدم رشد ابتدا در محیط مولر- هینتون آگار با سواب آغشته به سوسپانسیون باکتریایی، کشت سطحی باکتری صورت گرفت. سپس با استفاده از سمپلر، ۱۵ میکرولیتر از MIC به دست آمده برای ترکیبات (برای کنترل منفی ۱۵ میکرولیتر DMSO) روی دیسک‌های بلانک استریل ریخته شد و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قطر هاله مهار رشد توسط کولیس اندازه گیری شد (۲۲).

### یافته‌ها

نتایج تحقیق عدم اثر مهارتی مشتقات تیزاول و تتراهیدروپیریمیدین، نانو ذرات منیزیم، نایسین و پلی الایزین را بر *انتروباکتر آئروژنز* نشان داد. از میان مشتقات ایمیدازولیدین تنها دو مشتق ۱۰a و ۱۰c با قطر هاله مهار رشد ۶/۱۲ و ۱۱/۵۲ میلی متر، MIC ۱۰۲۴ و ۲۵۶ میکروگرم بر میلی لیتر و MBC ۲۰۴۸ و ۵۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر بر *انتروباکتر آئروژنز* اثر مهارتی داشتند (جدول ۱).

### بحث و نتیجه‌گیری

نانوذرات منیزیم، نایسین، پلی الایزین و مشتقات تیزاول و تتراهیدروپیریمیدین فاقد اثر مهارتی بر *انتروباکتر آئروژنز* بودند. نانو ذرات منیزیم با تولید رادیکال‌های اکسیژن، اثرات قلیایی و آسیب به غشا باکتری اثر ضد باکتریایی خود را اعمال می‌کنند و اندازه و غلظت ذرات در میزان این اثر نقش کلیدی دارند (۲۳). غشا خارجی باکتری‌های گرم-منفی و دیواره سلولی قارچ‌ها مانع مهمی در نفوذ نانو ذرات منیزیم هستند و به طور محسوس اثر مهارتی این نانو ذرات را کاهش می‌دهند (۲۴).

تخریب پروتئین‌های باکتری، تغییر مورفولوژی سلول باکتری‌ها و افزایش هدایت الکتریکی سوسپانسیون غشا سلول باکتری که سبب نشت یون‌ها از سلول باکتری و برهم خوردن چرخه سوخت و ساز سلول می‌گردد، از مکانیسم‌های احتمالی است که برای اثر ضد باکتریایی پلی الایزین مطرح می‌شود و افزایش دما و کاهش pH در بالا بردن قدرت ضد باکتریایی این ترکیب مؤثر هستند (۲۵). تحقیقات نشان داده است اثر مهارتی این پپتید بر باکتری‌های گرم-مثبت بیش از باکتری‌های

جدول ۱- قطر هاله مهار رشد (میلی متر)، MIC و MBC (میکروگرم بر میلی لیتر)

| ترکیبات بر <i>انتروباکتر آئروژنز</i> (PTCC 1221) |      |                   | ترکیبات      |
|--|------|-------------------|--------------|
| MBC  | MIC  | قطر هاله مهار رشد |              |
| -  | -    | -                 | ۷a           |
| -  | -    | -                 | ۷b           |
| -  | -    | -                 | ۷c           |
| -  | -    | -                 | ۷d           |
| -  | -    | -                 | ۷e           |
| -  | -    | -                 | ۷f           |
| ۲۰۴۸   | ۱۰۲۴ | ۶/۱۲              | ۱۰a          |
| -  | -    | -                 | ۱۰b          |
| ۵۱۲  | ۲۵۶  | ۱۱/۵۲             | ۱۰c          |
| -  | -    | -                 | ۱۰d          |
| -  | -    | -                 | ۱۰e          |
| -  | -    | -                 | ۱۰f          |
| -  | -    | -                 | نانوذرات MgO |
| -  | -    | -                 | پلی الایزین  |
| -  | -    | -                 | نایسین       |
| ۲  | ۱    | ۲۱/۶±۰/۱          | جنتامایسین   |

- : عدم اثر مهارتی در بالاترین غلظت

گرم-منفی است (۱۷).

نایسین این پپتید باکتریایی با ایجاد منفذ در غشای سلولی سبب اختلال در تولید ATP و تغییرات در غلظت یون‌های حیاتی و در نهایت مهار باکتری‌ها می‌شود (۲۶). محققین توانایی عبور این ترکیب از غشا خارجی باکتری‌های گرم-منفی را کم می‌داند و تحقیقات نشان داده است که این پپتید بیشتر بر باکتری‌های گرم-مثبت مؤثر است (۲۷).

تيازول‌ها با مهار آنزیم‌هایی چون *ecKASIII* یا *FabH* که برای سنتز اسیدهای چرب در هر دو باکتری گرم-منفی و گرم-مثبت نیاز است و آنزیم *DANgyras* که برای همانند سازی DNA ضروری است و یا مهار پروتئین *Hfq* که در باکتری‌های گرم-منفی در تولید باکتريوفاز، زنده ماندن در ماکروفاژها و پاسخ به استرس‌ها مؤثر است، اثر ضد باکتریایی خود را نشان می‌دهند (۲۸ و ۲۹). اتصالات جانبی نقش مهمی در افزایش قدرت ضد باکتریایی مشتقات تيازول دارند و فنیل،  $NO_2$ ، کلر، فلئوئور و برم یا حلقه‌های هتروسیکلی، مهمترین اتصالات جانبی محسوب می‌شوند (۳۰). لوو و همکارانش نشان دادند حضور اتصال جانبی کلر که همراه با فلور یا برم باشد در اثر مهارى مشتقات تيازول بر *انتروباکتر کلو* که مؤثر است (۶).

با توجه به اینکه اثراتی چون مسدود کردن کانال‌های یونی و گیرنده‌های سطحی از مشتقات تتراهیدروپیریمیدین مشاهده شده است ولی مکانیسم دقیق اثر ضد باکتریایی این ترکیبات جدید به روشنی مشخص نشده است (۳۱). الومالای و همکارانش نشان دادند که وجود فنیل و اتصالات فلور < کلر < نیترو < هیدروژن متصل به فنیل و وجود اتصال اکسیژن به گوگرد در ساختار مشتقات تتراهیدروپیریمیدین در افزایش قدرت مهارى آن‌ها بر باکتری‌ها مؤثر است (۳۲). بوی و همکارانش با اندازه گیری قطر هاله مهار رشد نشان دادند حضور اتصال جانبی کلر و کلرو فنیل سبب تقویت اثر مهارى مشتقات تتراهیدروپیریمیدین بر *انتروباکتر آئروژنز* می‌شود (۳۳).

در این مطالعه دو مشتق  $10a$  و  $10c$  ایمیدازولیدین بر *انتروباکتر آئروژنز* اثر مهارى داشتند. محققین تاکنون دو اثر مهار سنتز لیپید و مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) را از این مشتقات بر باکتری‌ها

شناسایی کرده‌اند (۳۴). در مطالعه سلیمان اقلو و همکارانش نشان داده شد تنها برخی از مشتقات ایمیدازولیدین تست شده بر باکتری‌های گرم-منفی مؤثر هستند که این امر، مشابه نتایج مطالعه حاضر است (۳۵). لطافت و همکارانش اثر مهارى مشتقات ایمیدازول را بر *انتروباکتر آئروژنز* نشان دادند، که بررسی ساختار این مشتقات حاکی از آن است که اتصال جانبی نیترو به حلقه ایمیدازول نقش مهمی در افزایش اثر ضد باکتریایی این ترکیبات داشته است به طوری که محققین معتقد هستند مکانیسم مهارى مشتقات ایمیدازول دارای اتصال نیترو به خصوص بر باکتری‌های خانواده *انتروباکتریاسه*، تولید رادیکال‌های آزاد می‌باشد (۳۶ و ۳۷).

با اثبات اثر مهارى مشتقات ایمیدازولیدین بر *انتروباکتر آئروژنز*، ضروری است شناخت اثرات درمانی و سمیت این ترکیبات بر حیوانات آزمایشگاهی و سلول‌های انسانی مورد توجه و بررسی قرار گیرد.

### تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح مصوب در کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه با کد طرح SRC-96-142 و کد اخلاق IR.THUMS.REC.1396.77 می‌باشد و نویسندگان بدین وسیله از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت آموزشی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه و سرپرست کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه تقدیر و تشکر می‌نمایند.

### References

1. Thiolas A, Bollet C, La Scola B, Raoult D, Pagès JM. Successive emergence of *Enterobacter aerogenes* strains resistant to imipenem and colistin in a patient. *Antimicrob Agents Chemother*; 2005.9(4):1354-8.
2. Ghasemi B, Beyzaie H, Majidiani H. A comparative study on the antibacterial effects of some newly synthesized thiazole, imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives against *Bacillus cereus* and *Salmonella typhimurium*. *Pharm Sci*; 2016.22(1):54-9.
3. Bakavoli, M, Beyzaei H, Rahimizadeh, M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2[(E)-

(benzo[d]thiazol-2-(3H)ylidene)(cyano)methyl] thiazoles. *Heterocycl Commun*; 2011.17:151-4.

4. Ghasemi B, Najimi M. Study of antibacterial effect of thiazole derivatives on *Rhodococcus equi*, *Brucella abortus* and *Pasteurella multocida*. *Iran J Vet Med*; 2016. 10(1):47-52.

5. Ghasemi B, Beyzaei H, Hashemi H. Study of antibacterial effect of novel thiazole, imidazole, and tetrahydropyrimidine derivatives against *Listeria monocytogenes*. *J Med Bacteriol*; 2015.13:101-5.

6. Lv P, Wang K, Yang Y, Mao W, Chen J, Xiong J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*; 2009.19:6750-4.

7. Berg AK, Myrvik MJ, Van Ess PJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of USL261, midazolam nasal spray: Randomized study in healthy geriatric and non-geriatric adults. *Epilepsy Behav*; 2017.71:51-9.

8. Nascimento FA, Takeshita BT, Kowacs PA. Phenytoin-induced isolated chronic, nocturnal dry cough. *Epilepsy Behav Case Rep*; 2017.;5:44-5

9. Kujawski J, Czaja K, Jodtowska-Siewert E, Dettlaff K, Zwawiak J, Kujawski R, et al. Structural and spectroscopic properties of itraconazole and ketoconazole –Experimental and theoretical studies. *J Mol Struct*; 2017.1146:259-66.

10. Ghasemi B, Beyzaei H, Najimi M. [The antibacterial effects of the new derivatives of thiazole, imidazole and tetrahydropyridine against *Proteus vulgaris*: an in vitro study]. *Pars J Med Sci*; 2016.13(4):47-55. [Persian].

11. Kim HS, Jadhav JR, Jung SJ, Kwak JH. Synthesis and antimicrobial activity of imidazole and pyridine appended cholestane-based conjugates. *Bioorg Med Chem Lett*; 2013.23:4315-8.

12. Beyzaei H, Ghasemi B, Askari V. Antibacterial evaluation of new thiazole, imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives against pathogenic gram-negative bacteria. *J Isfahan Med Sch*; 2015.33(353):1662-71.

13. Akhaja TN, Raval JP. Design, synthesis, in vitro evaluation of tetrahydropyrimidine isatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents. *Chinese Chem Lett*; 2012.23:446-9.

14. Ghasemi B, Najimi M, Beyzaei H, Mirzai M, Majidani H, Nasiri M. Evaluation of antibacterial effects of silver nanoparticles with thiazole, imidazole and tetrahydropyridine derivatives against hospital gram negative bacterial pathogens. *Iran J Med Microbiol*; 2016.10(4):34-42.

15. Mamatha R, Khan S, Salunkhe P, Satpute S, Kendurkar SV, Prabhune A, et al. Rapid synthesis of highly monodispersed silver nanoparticles from the leaves of *Salvadorapersica*. *Mater Lett*; 2017.205:226-9.

16. Tang ZX, Lv BF. MgO nanoparticles as

antibacterial agent: preparation and activity. *Braz J Chem Eng*; 2014.31(3):591-601.

17. Samadi M, Shekarforoush S S, Ghaisari H R. [Antimicrobial effects of magnesium oxide nanoparticles and  $\epsilon$ -poly-L-lysine against *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes*]. *Iran J Med Microbiol*; 2016.10(2):33-41. [Persian].

18. Pan D, Zhang D, Hao L, Lin S, Kang Q, Liu X, et al. Protective effects of soybean protein and egg white protein on the antibacterial activity of nisin in the presence of trypsin. *Food Chem*; 2017.239:196-200.

19. Safari R, Yaghoobzadeh Z. The combined effect of nisin, sodium acetate to increase the shelf life of trout in form completely empty stomach. *Iran Sci Fish J*; 2016.24(4):155-69.

20. Beyzaei H, Aryan R, Molashahi H, Zahedi MM, Samzadeh-Kermani A, Ghasemi B. MgO nanoparticle-catalyzed, solvent-free Hantzsch synthesis and antibacterial evaluation of new substituted thiazoles. *J Iran Chem Soc*; 2017.14(5):1023-31

21. Beyzaei H, Kooshki S, Aryan R, Zahedi MM, Samzadeh-Kermani A, Ghasemi B. MgO nanoparticle-catalyzed synthesis and broad-spectrum antibacterial activity of imidazolidine and tetrahydropyrimidine-2-thione derivatives. *Appl Biochem Biotech*; 2018.184(1):291-302.

22. Beyzaei H, Ghasemi B, Moghadam Manesh M. [Study of antibacterial effect of new thiazole, thiazolidine, imidazole, tetrahydropyrimidine, oxazolidine and thiazepine derivatives against *Enterococcus faecalis*]. *Yafteh*; 2016.18(3):68-77. [Persian].

23. Asghari F, Jahanshahi Z, Imani M, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Antifungal nanomaterials: synthesis, properties, and applications. 2016.6:343-83.

24. Krishnamoorthy K, Manivannan G, Kim SJ, Jeyasubramanian K, Premanathan M. Antibacterial activity of MgO nanoparticles based on lipid peroxidation by oxygen vacancy. *J Nanopart Res*; 2012.14:1063.

25. Ye R, Xu H, Wanb C, Peng S, Wang L, Xu H, et al. Antibacterial activity and mechanism of action of  $\epsilon$ -poly-L-lysine. *Biochem Biophys Res Commun*; 2013.439:148-53.

26. Liu H, Pei H, Han Z, Feng G, Li D. The antimicrobial effects and synergistic antibacterial mechanism of the combination of  $\epsilon$ -Polylysine and nisin against *Bacillus subtilis*. *Food Control*; 2015.47:444-50.

27. Dielbandhosing SK, Zhang H, Caro LHP, Vander JM, Klis FM, Verrips CT, et al. Specific cell wall proteins confer resistance to nisin upon yeast cells. *Appl Environ Microbiol*; 1998.64(10):4047-52.

28. Ghasemi B, Beyzaei H, Hashemi SH, Askari VR. [Study on antibacterial effect of new thiazole



and imidazole derivatives on zoonoses bacterial pathogen]. J Sabzevar Uni Med Sci; 2017.23(5):762-9. [Persian].

29. Zha GF, Leng J, Darshini N, Shubhavathi T, Vivek HK, Asiri AM. Synthesis, SAR and molecular docking studies of benzo[d]thiazolehydrazones as potential antibacterial and antifungal agents. Bioorg Med Chem Lett; 2017.27:3148-55.

30. Khare R, Sharma J, Sharma A. Synthesis, Characterization, and antibacterial activity of some thiazoles derived from allyl thioureas. Russ J Gen Chem; 2016.86(3):702-7.

31. Malani K, Thakkar SS, Thakur MC, Ray A, Doshi H. Synthesis, characterization and in silico designing of diethyl-3- methyl-5-(6-methyl-2-thioxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbox amido)thiophene-2,4-dicarboxylate derivative as anti-proliferative and anti-microbial agents. Bioorg Chem; 2016.68:265-74.

32. Elumalaia K, Ashraf-Ali M, Srinivasan S, Elumalai M, Eluri K. Antimicrobial and in vitro cytotoxicity of novel sulphanilamide condensed 1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. J Taibah Uni Sci; 2017.11(1):46-56.

33. Bhoi MN, Borad MA, Pithawala EA, Modi S, Patel HD. Synthesis of N-(7-chloroquinolin-4-yl)-6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5- carbohydrazide derivatives as potent antibacterial agents. Int Lett Chem Phys Astron; 2015.56:82-90.

34. Madabhushi S, Mallu KK, Vangipuram VS, Kurva S, Poornachandra Y, Ganesh Kumar C. Synthesis of novel benzimidazole functionalized chiral thioureas and evaluation of their antibacterial and anticancer activities. Bioorg Med Chem Lett; 2014.24(20):4822-5.

35. Suleymanoglu N, Unver Y, Ustabas R, Direkel S, Bingol-Alpaslan Y. Theoretical and antimicrobial activity study for ethyl{4-[3-(1*H*-imidazole-1-yl)propyl]-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}acetate. Spectrosc Lett; 2017.50(2):96-101.

36. Letafat B, Mohammadhosseins N, Asadipoup A, Foroumadi A. Synthesis and in vitro antibacterial activity of new 2-(1-Methyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-ylsulfonyl)-1,3,4-thiadiazoles. E J Chem; 2011.8(3):1120-3.

37. Shahid HA, Jahangir S, Yousuf S, Hanif M, Sherwan SK. Synthesis, crystal structure, structural characterization and in vitro antimicrobial activities of 1-methyl-4-nitro-1*H*-imidazole. Arab J Chem; 2016.9(5):668-75.