



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

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

حیدر 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 حیدریه، تربت حیدریه، ایران

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

چکیده

کلیدواژه‌ها

مشتقات هتروسیکلی،
نانوذرات منیزیم اکسید،
نایسین،
پلی الایزین،
انتروباکتر آنروژنر

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۲/۲۲
تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۲۳

زمینه و هدف: انتروباکتر آنروژنر یکی از عوامل عغونت‌های بیمارستانی است که سویه‌های استاندارد آن به سرعت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها 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 تیازول، ایمیدازولیدین و تراهیدروپیرimidین و ترکیبات طبیعی نایسین و پلی الایزین بر علیه انتروباکتر آنروژنر بررسی شده است.

روش کار: مطالعه از نوع تجربی می‌باشد. محلول‌هایی از کلیه ترکیبات با غلظت اولیه مشخص در ۱۰٪ DMSO تهیه گردید.

تست‌های آنتی‌بیوگرام طبق روش‌های انتشار در دیسک و براث میکرو دالیلوشن تحت دستور العمل‌های CLSI انجام گرفت.

یافته‌ها: مشتقات تیازول و تراهیدروپیرimidین، نانوذرات منیزیم اکسید، نایسین و پلی الایزین قادر مهاری بر انتروباکتر آنروژنر بودند. تنها ایمیدازولیدین‌های 10a و 10c با قطر هاله مهار رشد $6/12$ و $6/15$ میلی‌متر، حداقل غلظت مهاری (MIC) $-$ 10c بودند. 10a با قطر هاله مهار رشد $6/12$ و $6/15$ میلی‌متر، حداقل غلظت مهاری (MIC) $-$ 10c (Minimum Inhibitory Concentration $-$ MIC) $= 10\text{c}$ و 25c (Minimum Bactericidal Concentration $-$ MBC) $= 20\text{c}$ (Minimum Bactericidal Concentration $-$ MBC) $= 20\text{c}$ داشتند.

نتیجه‌گیری: اثرات مهاری ایمیدازولیدین‌های 10a و 10c بر سویه استاندارد انتروباکتر آنروژنر 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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Original Article

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

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. Antibiotic 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.



اثبات شده است (۱۱).

تراهیدروپریمیدین حلقه‌ای مهم در ساختار شیمیایی برخی ترکیبات است که از مشتقان آن خواص درمانی چون قدرت مهار التهاب، آنژیم‌ها، بیماری سل و سلول‌های سلطانی و کنترل قارچ‌هایی چون آسپریلیوس نیجر و کاندیدا/آلبیکنس و انگل‌ها مشاهده شده است (۱۲). تحقیقات اثر مهاری مشتقان این خانواده بر باکتری‌های بیماری‌زاوی چون اشرشیاکلی، کلیسیلا پنومونیه، سودوموناس آئروژنوزا و استافیلکوکوس/پیدرمیس را نشان داده است (۱۳). نانوذرات مجموعه‌ای از اتم‌ها با اندازه ۱-۱۰۰ 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 (۱۵). نانوذرات منیزیم در درمان ناراحتی‌های معده، بازسازی استخوان، تقویت سیستم عصبی و کنترل سرطان نقش دارند (۱۶). 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 (۱۷).

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 (۱۸). در برخی کشورها از این ترکیب برای نگهداری مواد غذایی چون برنج و سبزی استفاده می‌شود و اکنون محققین بر اثر مهاری پلی الایزین بر روی باکتری‌ها متکرز 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 سرطان‌زاوی، عدم اثر بر فلور روده و عدم تغییر

انترباکتر آئروژنر باکتری گرم منفی است که به صورت فرصت طلب، در بروز عفونت‌های بیمارستانی نقش مهمی ایفا می‌کند و هر ساله مضلات 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 انترباکتر آئروژنر به کلاس‌های دیگر آنتی بیوتیک‌ها چون سفتازیدیم و نورفلوکساسین 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 مشتقان هتروسیکل، نانوذرات و پپتیدها مد نظر محققین قرار گرفته است (۲).

تیازول‌ها ساختاری حلقوی دارند و در ویتامین B₁ و پنی‌سیلین حضور دارند (۳). مشتقان تیازول 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 تیازول‌ها، اثر ضد باکتریایی بیشتر مورد توجه محققین بوده است که حاصل مطالعات آن‌ها تایید اثر مهاری قابل توجه این ترکیبات بر روی پاتوژن‌هایی چون استافیلکوکوس/اورئوس، باسیلوس سرئوس و پروتئوس میرابلیس در شرایط آزمایشگاهی بوده است (۶). ایمیدازولیدین‌ها از جمله هتروسیکلی شناخته شده هستند که در داروهایی چون میدازولام، فنی‌توئین و کتونازول وجود دارند (۶-۷). 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 مهاری آن‌ها بر پاتوژن‌هایی چون انترباکتر فکالیس، سالمونلا تیفی‌موریوم و پروتئوس ولگاریس

-H₁-4-متیل-تیازول-2-ایل)-1-فنیل-پیرازول-5-آمین (7a)
 -1-(2-5-آمینو-3-متیل-1-فنیل-H₁-پیرازول-4-ایل)-4-متیل تیازول-5-ایل)اتان-1-اون (7b)
 اتیل 2-(5-آمینو-3-متیل-1-فنیل-H₁-پیرازول-4-ایل)-4-متیل تیازول-5-کربوکسیلات (7c)
 اتیل 2-(5-آمینو-3-متیل-1-فنیل-H₁-پیرازول-4-ایل)تیازول-4-کربوکسیلات (7d)
 -2-آمینو-3-متیل-1-فنیل-H₁-پیرازول-4-ایل(تیازول-4)(5H)-اون (7e)
 -5-آمینو-3-متیل-1-فنیل-H₁-پیرازول-4-ایل)-5-متیل تیازول-4(5H)-اون (7f)

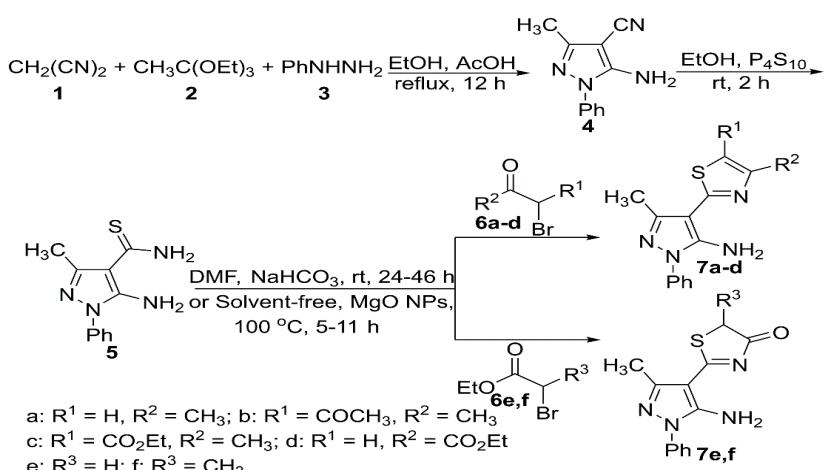
سنتر مشتقات تتراهیدروپیریمیدین و ایمیدازولیدین بدین ترتیب انجام پذیرفت. تیوآمیدهای حلقوی ۱۰a-h بر اساس روش گزارش شده قبلی که در ادامه توضیح داده شده است، سنتر گردیدند. مخلوطی از ۲،۱- یا ۳،۲-دی آمینوآلکان های ۸a-f (۱۰ میلی مول) و کربن دی سولفید (۱۰ میلی مول، ۰/۷۶ گرم) و نانوذرات MgO (۲،۵ میلی مول، ۰/۱ گرم) در ۲۰ میلی لیتر اتانول ۹۶٪ در دمای اتاق برای ۵/۲ 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 مهاری این پیتید را بر روی پاتوژن هایی مانند استافیلوکوکوس /ورئوس، سالمونلا تیفیموریوم و کاندیدا/ آلبیکنیس نشان داده شده است (۱۹).

در این مطالعه آزمایشگاهی، اثر مهاری ترکیبات فوق که همگی از ترکیبات جدید با قدرت ضد باکتریایی هستند بر سویه استاندارد/نتروپاکتر آنروژنر بررسی و مقایسه شده است.

روش کار

مطالعه از نوع تجربی می باشد. سنتر مشتقات تیازول بدین ترتیب انجام پذیرفت. پیرازول ۴ به عنوان ماده شروع کننده از واکنش مالونوئتیریل (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 اسیدیک اسید در اتانول (۰ میلی لیتر) تحت رفلکس برای ۱۲ ساعت تهیه شد. سپس از واکنش این پیرازول (۱/۹۸ گرم، ۰/۰ مول) با ۲۰ P₄S₁₀ (۴/۴۴ گرم، ۰/۰۲ مول) در اتانول مطلق (۰ میلی لیتر)، تیوآمید ۵ تولید گردید. در نهایت از برهمه کننש تیوآمید به دست آمده (۰/۰۲۳ گرم، ۱ میلی مول)، سدیم بیکربنات (۰/۰۸ گرم، ۱ میلی مول) و ۱ DMF برمو کربونیل های (۱/۶۶a-f (۱ میلی مول) در حلحل (۱ میلی لیتر) در دمای اتاق، تیازول های ۷a-f به عنوان محصولات نهایی به دست آمدند (۲۰).



شکل ۱- مراحل کلی سنتر مشتقات ۷a-f تیازول

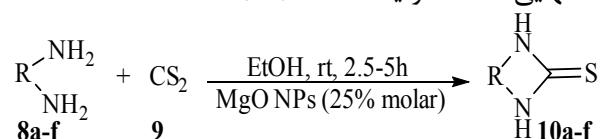
صرف در دمای ۲۰- سانتی گراد نگهداری گردید (۱۹).

باکتری های مورد مطالعه، سویه استاندارد انتروباکتر آنروژن ۱۲۲۱ (PTCC) از مرکز کلکسیون میکروگانیسم های صنعتی ایران (PTCC) تهیه شد. باکتری ها برای رشد اولیه بر روی محیط مولر-هینتون برا (مرک آلمان) کشت و برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس انکوبه شدند. سرانجام در شرایط استریل توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر غلظت نیم مک فارلند ($10^8 \times 1/5$) واحد تشکیل کلونی بر میلی لیتر) از هر باکتری در محیط مولر-هینتون برا (مرک آلمان) به دست آمد که بعد از رقیق سازی غلظت 5×10^5 واحد تشکیل کلونی بر میلی لیتر به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته می شود (۲۲).

آزمایش MIC در پلیت ۹۶ خانه ای استریل و با روش برا (میکرو دایلوشن طبق استاندارد CLSI) در محیط مولر-هینتون برا انجام شد. غلظت ابتدایی ۲۰۴۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر از کلیه ترکیبات به استثنا ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر برای پلی الیزین استفاده گردید DMSO و رقت سازی در خانه ها به ترتیب انجام گرفت. ۹۶ خانه برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در انکوباتور شیکردار قرار داده شد. بعد انکوباسیون، کمترین غلظتی که در آن دورت 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 چاهک های فاقد دورت 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 آون خشک گردیدند تا محصولات نهایی ۱۰ a-f تولید گشتند (۲۱).



R = a: -CH₂CH₂; b: -CH₂C(CH₃)₂-; c: -CH(CH₂)₄CH-; d: -CH₂CH₂CH₂; e: CH₂C(CH₃)₂CH₂; f: CH₂CH₂CH(Et)-

ایمیدازولیدین-۲-تیون ۱۰ a

۴،۴-دی متیل ایمیدازولیدین-۲-تیون ۱۰ b

اکتاہیدرو-۲H-[d]ایمیدازول-۲-تیون ۱۰ c

تتراہیدروپیریمیدین-۲(H)-تیون ۱۰ d

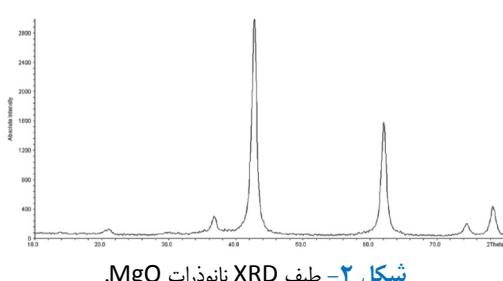
۵،۵-دی متیل تتراہیدروپیریمیدین-۲(H)-تیون ۱۰ e

۴-اتیل تتراہیدروپیریمیدین-۲(H)-تیون ۱۰ f

نانوذرات منیزیم اکسید (Magnesium oxide-MgO) طبق روش شیمیایی مرتبط 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 سریز 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).

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

نایسین با برنده 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



بحث و نتیجه‌گیری

نانوذرات منیزیم، نایسین، پلی الایزین و مشتقات تیازول و تتراهیدروپریمیدین فاقد اثر مهاری بر /انتروباکتر آئروژنر بودند. نانوذرات 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 نانوذرات منیزیم هستند و به طور محسوس اثر مهاری این نانوذرات 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 pH پلی الایزین مطرح می‌شود و افزایش دما و کاهش در بالا بردن قدرت ضد باکتریایی این ترکیب مؤثر هستند (۲۵). تحقیقات نشان داده است اثر مهاری این پیتید بر باکتری‌های گرم-مثبت بیش از باکتری‌های

در آن رشد نکرده بود به عنوان MBC گزارش گردید (۲۶).

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 (۲۶).

یافته‌ها

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

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

(PTCC 1221) ترکیبات بر /انتروباکتر آئروژنر

| MBC | MIC | قطر هاله مهار رشد انتروباکتر آئروژنر | ترکیبات |
|------|------|---|----------------|
| - | - | - | v _a |
| - | - | - | v _b |
| - | - | - | v _c |
| - | - | - | v _d |
| - | - | - | v _e |
| - | - | - | v _f |
| ۲۰۴۸ | ۱۰۲۴ | ۶/۱۲ | ۱۰a ۱۰b |
| ۵۱۲ | ۲۵۶ | ۱۱/۵۲ | ۱۰c |
| - | - | - | ۱۰d |
| - | - | - | ۱۰e |
| - | - | - | ۱۰f |
| - | - | - | MgO |
| - | - | - | پلی الایزین |
| - | - | - | نایسین |
| ۲ | ۱ | ۲۱/۶±۰/۱ | جنتامایسین |

-: عدم اثر مهاری در بالاترین غلظت

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). لطفاً و همکارانش اثر مهاری مشتقات ایمیدازول را بر/انتروباکتر آنروژن 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 مهاری مشتقات ایمیدازول دارای اتصال نیترو به خصوص بر باکتری‌های خانواده/انتروباکتریا، تولید رادیکال‌های آزاد می‌باشد (۳۶ و ۳۷).

با اثبات اثر مهاری مشتقات ایمیدازولیدین بر/انتروباکتر آنروژن، 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 نویسنده‌گان 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

- 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.
- 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.
- Bakavoli, M, Beyzaei H, Rahimizadeh, M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2[(E)-

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-مشبّت مؤثر است (۲۷).

تیازول‌ها با مهار آنزیم‌هایی چون ecKASIII یا FabH که برای سنتز اسیدهای چرب در هر دو باکتری گرم-منفی و گرم-مشبّت نیاز است و آنزیم DANgyras که برای همانند سازی DNA ضروری است و یا مهار پروتئین Hfq که در باکتری‌های گرم-منفی در تولید باکتریوفاژ، زنده ماندن در ماکروفازها 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 تیازول دارند و فنیل، NO₂، کلر، فلور و برم یا حلقه‌های هتروسیکلی، مهمترین اتصالات جانبی محسوب می‌شوند (۳۰). لwoo و همکارانش نشان دادند حضور اتصال جانبی کلر که همراه با فلور یا برم باشد در اثر مهاری مشتقات تیازول بر/انتروباکترکلو/اکه 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 مهاری 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 مهاری مشتقات تتراهیدروپیریمیدین بر/انتروباکتر آنروژن می‌شود (۳۳).

در این مطالعه دو مشتق ۱۰a و ۱۰c ایمیدازولیدین بر/انتروباکتر آنروژن اثر مهاری داشتند. محققین تاکنون دو اثر مهار سنتز لیپید و مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) را از این مشتقات بر باکتری‌ها

- (benzo[d]thiazol2 (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, Beyzaie H, Mirzai M, Majidiani 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 ϵ -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, Yaghoubzadeh 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, Jahanshiri 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 ϵ -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 ϵ -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, ModiS, 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, UstabasR, DirekelsS, 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, Asadipour 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.