

بهبود اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق ریزپوشانی آن‌ها با نانوذرات

سامره نوری^۱، مریم محمدی سیچانی^۲، نفیسه سادات نقوی^۳، غلامرضا امیری^۴، لاله هویدا^۵

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: مقاومت باکتری‌های بیماری‌زا به عوامل ضد میکروبی به‌عنوان یک همه‌گیری خاموش محسوب می‌شود که اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروهای ضد میکروبی را تهدید می‌کند.

روش‌ها: این مقاله از نوع مروری است و برای تهیه آن، مقالات اصیل از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۴ به‌صورت سیستماتیک با استفاده از پایگاه‌های Web of Science، PubMed، Scopus، Google Scholar و BIO ONE جستجو شدند. برای این منظور از کلمات کلیدی مرتبط شامل "Encapsulation of Antibiotics in Nanoparticles"، "Resistance to Antibiotics" و "Nanoparticles Safety" استفاده شد.

یافته‌ها: اندازه‌گیری تأثیر اجتماعی، اقتصادی و اثرهای زیست‌محیطی میکروارگانیسم‌های مقاوم به دارو دشوار است، اما قطعاً قابل توجه است. نانوداروهای مختلفی مبتنی بر نانوسیستم‌های آلی (مانند لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری و نانوذرات پلیمری) و نانوسیستم‌های معدنی برای مبارزه با پاتوژن‌های مقاوم به دارو مطرح شده‌اند. نانوذرات می‌توانند با تشکیل رادیکال‌های هیدروکسیل فعال، تغییرات در عملکردهای دفاعی سلولی و اثر ضدبیوفیلم، تأثیر هم‌افزایی بر آنتی‌بیوتیک‌ها داشته باشند. همچنین، نانوذراتی با سمیت کم، کارایی بالا، توانایی نفوذ به داخل سلول‌های میزبان و قابلیت رهایش دارو در محل خاص، می‌توانند حامل‌های بسیار مؤثری برای آنتی‌بیوتیک‌ها باشند. از جمله این حامل‌ها، لیپوزوم‌ها با ویژگی‌های آبدوست و آب‌گریز، میسل‌های حامل داروهای محلول در آب و نانوذرات پلیمری هستند که مقاومت سوبه‌های مقاوم به چند دارو و مقاومت بیوفیلم‌ها را می‌شکنند. در این میان، پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر به‌دلیل ایمنی بالاتر، گزینه‌های مطلوب‌تری به‌شمار می‌آیند.

نتیجه‌گیری: سیستم‌های تحویل آنتی‌بیوتیک مختلفی با استفاده از نانوذرات ساخته شده‌اند، اما هنوز تحقیقات بیشتری برای طراحی سیستم‌های مؤثرتر با سطح ایمنی بالا لازم است.

واژگان کلیدی: مقاومت دارویی ضدباکتریایی؛ نانوذرات؛ آنتی‌بیوتیک‌ها؛ ریزپوشانی

ارجاع: نوری سامره، محمدی سیچانی مریم، نقوی نفیسه سادات، امیری غلامرضا، هویدا لاله. **بهبود اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق ریزپوشانی آن‌ها با نانوذرات.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۳ (۸۰۱): ۱۸-۲۹.

مقدمه

پزشکی و افزایش شدید میزان مرگ‌ومیر وجود دارد (۱). بسیاری از تکنیک‌های پزشکی مدرن به در دسترس بودن داروهای ضد میکروبی مؤثر وابسته هستند و بدون آنها، بسیاری از روش‌ها و مداخلات رایج مانند شیمی‌درمانی سرطان، پیوند اعضا و جایگزینی اندام‌های مصنوعی ممکن است با خطراتی جدی مواجه شوند (۲). درک کامل از مقادیر و انواع آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در سطح جهانی و در هر منطقه‌ی جغرافیایی برای برنامه‌ریزی اقدامات جهانی و ملی ضروری است. دسترسی محدود به آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به درمان نشدن بسیاری از عفونت‌های باکتریایی، افزایش عوارض و مرگ‌ومیر

از زمان معرفی پنی‌سیلین در طول جنگ جهانی دوم، آنتی‌بیوتیک‌ها به یکی از ارکان اساسی پزشکی مدرن تبدیل شده‌اند. موفقیت این داروها به دوران طلایی پزشکی منجر شد، اما اکنون به نظر می‌رسد این دوران در حال پایان است و بشر در خطر ورود به دوره‌ای پس از آنتی‌بیوتیک‌ها قرار دارد. کمبود آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر، ظرفیت جهانی پزشکی را برای پاسخ به شیوع بیماری‌های عفونی کاهش می‌دهد. بدون مداخلات هماهنگ و پیشگیرانه برای تشخیص و مدیریت مقاومت ضد میکروبی، احتمال پسرفت قابل توجهی در مراقبت‌های

۱- دانشجوی دکترا، گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: مریم محمدی سیچانی؛ استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

Email: Ma.mohammadi1347@iau.ac.ir

داخلی و خارجی از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۴ استخراج شده است. برای این منظور از پایگاه‌های Web of Science, PubMed, Scopus, و Google Scholar استفاده شده است. کلمات کلیدی مرتبط شامل "Resistance to Antibiotics" و "Encapsulation of Antibiotics in Nanoparticles" و "Safety" بوده‌اند. پس از حذف مطالعات تکراری و غیرمرتبط و مطالعاتی که فقط چکیده‌ی آنها در دسترس بودند در نهایت، ۶۵ مطالعه وارد تحقیق شد.

یافته‌ها

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت آنتی‌بیوتیکی

آنتی‌بیوتیک‌ها داروهای ضروری هستند که برای متوقف کردن و درمان عفونت‌های باکتریایی به کار می‌روند. استفاده‌ی غیرمنطقی از این داروها منجر به مقاومت به آنها شده است، که به عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های مراقبت بهداشتی در سطح جهان مطرح است. رابطه‌ی بین مصرف آنتی‌بیوتیک و توسعه و گسترش مقاومت به آنها به خوبی مستند شده و نیاز به دسترسی به داروها و جایگزین‌های مؤثر، باکیفیت و مقرون به صرفه را برای همگان روشن می‌کند (۹).

ارگانیسم‌های مقاوم به دارو نتیجه سال‌ها وابستگی به آنتی‌بیوتیک در پزشکی هستند و مسئول افزایش تعداد عفونت‌ها نیز می‌باشند. این ارگانیسم‌ها بر اساس سه سطح مقاومت فزاینده طبقه‌بندی می‌شوند (۱۰):

ارگانیسم‌های مقاوم در برابر چند دارو: (Multiple drug resistant) MDR این ارگانیسم‌ها نسبت به حداقل یک آنتی‌بیوتیک در سه یا چند گروه از عوامل ضد میکروبی حساسیت ندارند.

ارگانیسم‌های گسترده‌ی مقاوم به دارو: (-Extensively drug resistant) XDR این ارگانیسم‌ها نسبت به حداقل یک آنتی‌بیوتیک در همه‌ی گروه‌های ضد میکروبی، عدم حساسیت دارند.

ارگانیسم‌های مقاوم همه‌گیر به دارو: (Pan drug-resistant) PDR که گاهی اوقات به عنوان ارگانیسم‌های کاملاً مقاوم به دارو (Totally drug resistant) TDR نیز شناخته می‌شود و به معنای آن است که ارگانیسم نسبت به تمامی آنتی‌بیوتیک‌های ضد میکروبی در همه‌ی گروه‌ها غیرحساس است.

میزان تخمینی مرگ و میر ناشی از عفونت با میکروارگانیسم‌های مقاوم به دارو سالانه بین ۰/۷ تا ۴/۹۵ میلیون نفر در سراسر جهان گزارش شده است و هزینه‌های مربوط به مراقبت‌های بهداشتی بالغ بر ده‌ها میلیارد دلار می‌شود (۱۱). با این حال، این آمار ممکن است به دلیل نرخ‌های ناکافی گزارش‌دهی ملی، نبود پوشش داده‌های جامع و عدم استفاده از کد طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (International Classification of Diseases, Tenth Revision, ICD-10)، به‌ویژه

می‌شود، در حالی که استفاده نامناسب به انتشار سویه‌های مقاوم کمک می‌کند (۳).

سازمان بهداشت جهانی، مشکل افزایش میکروارگانیسم‌های مقاوم به دارو را به عنوان یک بحران جهانی در نظر گرفته است که بر کشورهای با درآمد کم، متوسط و بالا تأثیر می‌گذارد (۴). این ارگانیسم‌ها به مرزها احترام نمی‌گذارند، نه از لحاظ جغرافیایی و نه از نظر محیط زیست و استفاده از عوامل ضد میکروبی در حیوانات تولیدکننده‌ی غذا باعث افزایش انتقال پاتوژن‌های مقاوم از دام به انسان شده است. در یک اقدام جهانی، سازمان ملل متحد خواستار اقدامی هماهنگ در سطح جهان برای رفع این مشکل شد. این رویکرد، تلاشی مشترک و چندرشته‌ای برای ارائه‌ی راه‌حل‌هایی برای سلامت انسان، حیوانات و محیط زیست است (۵، ۶). نانو پزشکی نیز با استفاده از نانو مواد، به عنوان راه‌حل‌هایی برای نیازهای پزشکی برآورده نشده، معرفی می‌شود (۷).

نانوتکنولوژی به دلیل مزایای چندبعدی آن در دنیای علمی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. پیشرفت‌های اخیر موجب شده است که معماری‌های نانو ساختاری کاربردهای دارویی امیدوارکننده‌ای داشته باشند. اخیراً تحقیقات زیادی بر روی نانو ذرات به عنوان حامل‌های دارو انجام شده است. این وسایل نقلیه مهندسی شده برخی کمبودهای مرتبط با سیستم‌های دارورسانی مرسوم را برطرف می‌کنند و پلتفرم بی‌سابقه‌ای را برای آزادسازی کنترل شده داروی کپسوله شده به محل مورد نظر با اثربخشی بالاتر و کاهش سمیت ارائه می‌دهند. با این حال، استفاده از نانو ذرات در دارورسانی می‌تواند موجب سمیت کلی اندام‌ها و کاهش پایداری دارو در شرایط بیولوژیکی شود که ممکن است در درازمدت مانع از کاربردهای دارویی آنها شود. بنابراین، پیشرفت بیشتر در حوزه سیستم دارورسانی پیشرفته با واسطه نانو تکنولوژی با ترکیب رویکردهای درمانی جدیدتر مانند ژن درمانی و ایمونوتراپی با نانوتکنولوژی، برای به حداکثر رساندن کارایی توزیع هدفمند دارو و در عین حال به حداقل رساندن مضرات نانو ذرات پیشنهاد شده است (۸).

روش‌ها

در این بررسی مروری سیستماتیک، ضمن پرداختن به اثرات هم‌افزایی نانو ذرات با آنتی‌بیوتیک‌ها برای غلبه بر مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی و بررسی ایمنی آنها، انواع نانو ذرات ریزپوشانی‌کننده آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری، نانو ذرات پلیمری و نانو ذرات زیستی پلیمری معرفی و مورد تحلیل قرار گرفته‌اند. همچنین علاوه بر فرصت‌ها، چالش‌های نانو داروها در تحویل دارو نیز مورد بحث قرار گرفته است. نتایج این بررسی بر اساس مقالات چاپ شده در منابع

محدودیت‌های استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها

استفاده نادرست و دفع نامناسب آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر اکوسیستم، به‌ویژه بر جوامع میکروبی و عملکرد آنها داشته باشد. به‌عنوان مثال، آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند تعادل طبیعی جمعیت‌های میکروبی را مختل کرده و منجر به افزایش باکتری‌های مضر و کاهش میکروارگانیسم‌های مفید شوند. همچنین، مصرف بیش‌ازحد و نادرست آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند به ظهور و گسترش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در محیط کمک کند که این امر تهدیدی جدی برای سلامت انسان محسوب می‌شود. برای کاهش این اثرات منفی، توجه به پیامدهای زیست‌محیطی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و ترویج شیوه‌های مصرف مسئولانه که به‌طور هم‌زمان سلامت انسان و محیط‌زیست را حفظ کند، اهمیت بسیاری دارد (۲۰).

سناریوی جهانی در مورد مقاومت آنتی‌بیوتیکی با یک روند صعودی مداوم در شیوع مقاومت در چند دهه‌ی گذشته، به صورت یک موضوع مبرم برای سلامت عمومی باقی مانده است. این پدیده دامنه‌ی وسیعی از باکتری‌های مقاوم را گسترش می‌دهد و بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها را در برابر عفونت‌ها کم‌تأثیر یا کاملاً ناتوان می‌کند. در نتیجه، عفونت‌های رایج که زمانی به راحتی قابل درمان بودند، به دشمنان سرسخت‌تری تبدیل شده‌اند که منجر به بستری شدن طولانی‌مدت در بیمارستان، افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و افزایش نرخ مرگ و میر می‌شود. یکی از چالش‌های مهم مرتبط با مقاومت آنتی‌بیوتیکی، سرعت کند توسعه‌ی آنتی‌بیوتیک‌های جدید است. چندین شرکت داروسازی به دلیل سودآوری پایین این داروها از تحقیق و توسعه‌ی آنتی‌بیوتیک کناره‌گیری کرده‌اند. ساخت یک آنتی‌بیوتیک جدید یک تلاش طولانی و پرهزینه است که منجر به کاهش اشتیاق برای نوآوری در این حوزه‌ی حیاتی پزشکی شده است. استفاده ناموجه و نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها همچنان نقش مهمی در ایجاد مقاومت دارد. آنتی‌بیوتیک‌ها اغلب در مواقع غیرضروری، هم در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی و هم برای بیماری‌های رایج جامعه تجویز می‌شوند. علاوه بر این، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در کشاورزی و دامپروری، انتشار مقاومت را تشدید می‌کند، به ویژه از طریق اقداماتی مانند استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان محرک رشد در دام، که به طور بالقوه مقاومت را از طریق زنجیره غذایی به انسان منتقل می‌کند (۲۱).

برای اطمینان از استفاده مسئولانه از آنتی‌بیوتیک‌ها، آموزش عمومی در مورد اثرات بالقوه زیست‌محیطی استفاده و دفع صحیح آنها ضروری است. این آموزش‌ها باید شامل کاهش استفاده غیرضروری از آنتی‌بیوتیک‌ها، جلوگیری از ورود بقایای آنتی‌بیوتیک‌ها به فاضلاب‌های شهری و بازگرداندن داروهای مصرف‌نشده به داروخانه‌ها برای دفع ایمن باشند. همچنین، استفاده غیراصولی از

برای عفونت‌های چنددارویی (MDR)، کمتر از مقدار واقعی برآورد شده باشد (۱۲). در یک مطالعه در سال ۲۰۱۸ که داده‌های مربوط به مرگ‌ومیر ناشی از عفونت‌های MDR در ایالات متحده در سال ۲۰۱۰ را مجدداً بررسی کرد، تعداد ۱۵۴،۱۱۳ مرگ در مقایسه با تخمین اولیه ۲۳،۰۰۰ مرگ شناسایی شد، که تقریباً هفت برابر بیشتر از تخمین اولیه‌ی مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های آمریکا (Centers for Disease Control and Prevention) بود (۱۳).

به وضوح مشخص است که باکتری‌های مقاوم به چندین دارو (MDR) در حال افزایش هستند و تعداد گونه‌های MDR گزارش شده، که در دو دهه‌ی اخیر به‌ویژه در میان کودکان خردسال مشاهده شده‌اند، بین ۵ تا ۱۰ درصد موارد بستری در بیمارستان‌ها را تشکیل می‌دهند (۱۴). به عنوان نمونه، Mondal و همکاران در یک ارزیابی مروری سیستماتیک، ۲۰۹ مطالعه‌ی انجام شده بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ را بررسی کردند که ۲۸۴،۰۴۵ کودک مبتلا به عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی را شامل می‌شد. بر اساس نتایج به‌دست آمده، تفاوت‌های زیادی در الگوهای ملی و محلی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در کشورهای با درآمد متوسط مشاهده شد؛ به‌طوری که کمترین میزان مصرف در جنوب صحرای آفریقا و بالاترین میزان در اروپای شرقی و آسیای مرکزی گزارش شد. نرخ مصرف جهانی آنتی‌بیوتیک در سال ۲۰۱۸ به ۱۴/۳ دوز روزانه به ازای هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت رسید که این میزان نسبت به سال ۲۰۰۰، افزایش ۴۶ درصدی را نشان داد (۱۵). بنابراین، نظارت بر مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها یک عامل کلیدی در راهبردهای مقابله با مقاومت به آنتی‌بیوتیک است.

بیش از ۵۵ درصد از جمعیت جهان در مراکز شهری پرجمعیت زندگی می‌کنند (۱۶). این تمرکز جمعیتی، خطر وقوع یک بیماری همه‌گیر باکتریایی غیرقابل کنترل را به طور فزاینده‌ای محتمل می‌سازد (۱۷). همه‌گیری کووید-۱۹، یادآور شدت و سرعت گسترش یک بیماری عفونی و آسیب‌های گسترده‌ای است که می‌تواند ایجاد کند (۱۸). بهبود نظارت بر عوامل عفونی ضروری است تا بتوان در آینده آمادگی بهتری داشت و از شیوع بیماری‌ها جلوگیری کرد و وابستگی به آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش داد. علاوه بر این، ردیابی چگونگی، مکان و سرعت ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها می‌تواند به پیش‌بینی و کنترل شیوع عفونت‌های مقاوم به دارو کمک کند. در حال حاضر، بیماران مبتلا به عفونت‌های مشکوک غالباً به‌صورت تجربی درمان می‌شوند، و در برخی کشورها ۳۰ تا ۵۰ درصد این درمان‌ها نامناسب یا غیرضروری ارزیابی شده است (۱۹). این مسأله در حالی مطرح می‌شود که پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه‌ی تشخیص سریع، دقیق و مقرون‌به‌صرفه و دسترسی به غربالگری مقاومت ضد میکروبی صورت گرفته، که نیازمند توجه بیشتری است.

می‌دهند. این نانوذرات می‌توانند چندین بیومولکول باکتری را هدف قرار داده و به طور مؤثر تکثیر ارگانسیم‌های مقاوم به دارو را کاهش داده یا آنها را از بین ببرند (۲۴، ۲۵).

نانوذرات اکسید فلز مانند CuO ، MnO_2 ، FeO ، Ag_2O ، Al_2O_3 ، CaO ، TiO_2 ، MgO ، ZnO ، Bi_2O_3 اثرات ضدباکتریایی نشان داده‌اند (۲۷). به عنوان نمونه، نانوذرات فلزی با نفوذ به دیواره‌ی سلولی باکتری‌ها، منافذی روی غشای سلولی ایجاد می‌کنند و از طریق تشکیل رادیکال‌های آزاد باعث تخریب این غشا می‌شوند (۲۶). ترکیب نانوذرات با مواد طبیعی می‌تواند اثربخشی ضد میکروبی آنها را افزایش دهد و در عین حال از ایمنی بیشتری برخوردار باشد. به عنوان مثال، در یک مطالعه، Najafabadi و همکاران، اثر ضد میکروبی قابل توجه نانوذرات سنتز شده کیتوزان، ZnO و نانوذرات ترکیبی ZnO با گیاه گزنه را بر استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به چند دارو که از زخم‌های دیابتی جدا شده بود، مشاهده کردند. این نانوذرات موجب کاهش بیان ژن‌های حدت در جدایه‌های مورد بررسی شدند (۲۸). همچنین، باقری محمدرقی‌پور و همکاران، اثر ضد میکروبی قوی نانوذرات اکسید روی ترکیب شده با عصاره‌ی پوست موز را علیه باکتری‌های مقاوم به دارو و عامل عفونت ادراری در کودکان گزارش کردند (۲۹).

اثرات هم‌افزایی نانوذرات با آنتی‌بیوتیک‌ها

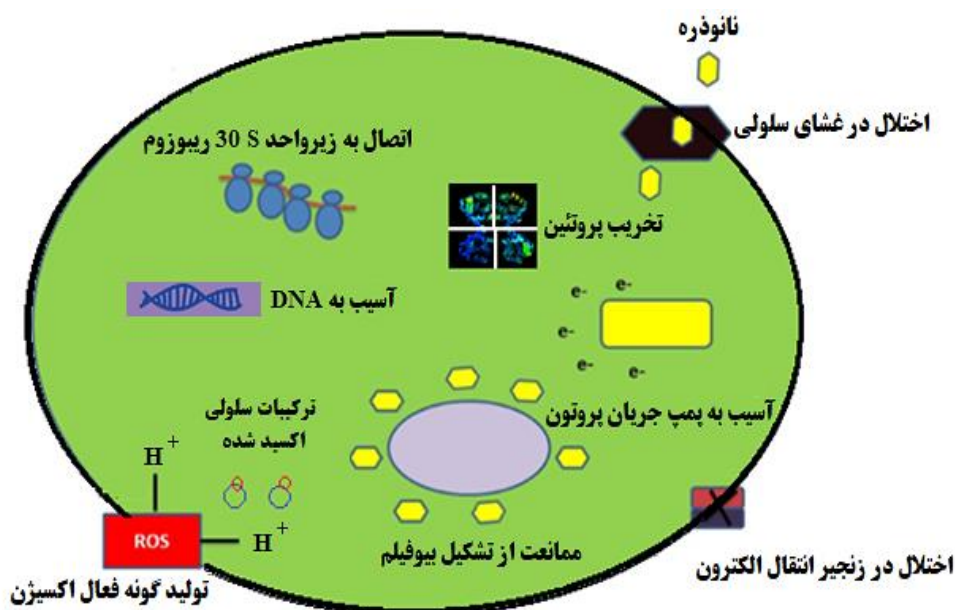
تأثیر هم‌افزایی نانوذرات و آنتی‌بیوتیک‌ها ناشی از تشکیل رادیکال‌های هیدروکسیل بسیار فعال و تغییر در مکانیسم‌های دفاعی سلولی، به‌ویژه تأثیر ضد بیوفیلمی آنهاست. این اثرات هم‌افزایی، به دلیل تعامل آنتی‌بیوتیک‌ها با نانوساختارها، به طور چشمگیری

آنتی‌بیوتیک‌ها در دامپروری نگرانی‌هایی را در زمینه‌ی اثرات زیست‌محیطی آنها ایجاد کرده است، چراکه این اثرات ممکن است در نهایت به سلامت از سان نیز آسیب برساند (۲۲). ترویج استفاده از جایگزین آنتی‌بیوتیک‌ها در پزشکی و دامپروری، مانند نانوذرات، و تقویت اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق این عوامل، می‌تواند به حفظ کارایی آنتی‌بیوتیک‌ها برای نسل‌های آینده کمک کند.

اثرات ضد میکروبی نانوذرات

پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی نانوذرات منجر به توسعه فناوری‌های نوآورانه‌ای برای جلوگیری از تکثیر باکتری‌ها یا تخریب سلول‌های باکتریایی شده است. نانوذرات از طریق مکانیسم‌های مختلفی اثرات ضد میکروبی خود را اعمال می‌کنند. این مکانیسم‌ها شامل اختلال در پروتئین‌های غشایی، تولید رادیکال سوپراکسید، تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن، آسیب به پمپ‌های جریان پروتون، اختلال در زنجیره‌های انتقال الکترون و آزادسازی یون‌هایی است که با گرانول‌های سلولی تداخل می‌کنند و منجر به ایجاد ذرات متراکم در داخل سلول‌های باکتریایی می‌شوند (۱۵، ۲۳) (شکل ۱).

با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد نانوذرات، چندین نوع نانو سیستم برای مقابله با پاتوژن‌ها پیشنهاد شده است. از جمله این نانو سیستم‌ها می‌توان به نانو سیستم‌های آلی مانند لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری و نانوذرات پلیمری، و همچنین نانو سیستم‌های معدنی مبتنی بر فلزاتی چون نقره، سیلیس، روی، کبالت، سلنیوم و کادمیوم اشاره کرد. نانوذرات فلزی به‌عنوان یک ابزار نوین، ظرفیت بالقوه‌ای برای مبارزه با عفونت‌های باکتریایی، به‌ویژه عفونت‌های مقاوم به دارو، ارائه



شکل ۱. برخی مکانیسم‌های فعالیت ضد میکروبی نانوذرات از طریق آسیب به غشای سلولی، جلوگیری از فعالیت‌های متابولیک و تشکیل بیوفیلم

نانوذرات می‌توانند به‌عنوان مولکول‌هایی در مقیاس نانو عمل کنند که با سلول‌های باکتریایی تعامل دارند، نفوذ غشای سلولی را تنظیم می‌کنند و با مسیرهای مولکولی تداخل می‌کنند و به این ترتیب می‌توانند اثرات مهاری آنتی‌بیوتیک‌ها را افزایش دهند. پوشش‌های نانوذرات روی اعضای مصنوعی قابل کاشت، پانسمان‌های زخم، سیمان استخوان یا مواد دندان‌می‌تواند به عنوان سیستم‌های تحویل آنتی‌بیوتیک عمل کند. علاوه بر این، نانوذرات می‌توانند ناقلی برای انتقال دارو باشند تا دوزهای بالاتری از عوامل ضد میکروبی را بتوان به محل‌های آلوده تحویل داد. کاربردهای بالینی نانوذرات اخیراً برای تقویت فعالیت‌های ضد میکروبی در شرایط آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند (۱۵، ۲۳).

انواع نانوذرات ریزپوشانی‌کننده‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها

در روش کیسوله‌سازی، از نانوذرات برای به دام انداختن آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شود و سپس این ترکیبات به صورت پیوسته در محل عفونت آزاد می‌شوند. این کیسوله‌سازی ساختاری شبیه به قفس دارد که در محل مورد نظر باز شده یا متلاشی می‌شود. به این ترتیب، از هدررفت یا هدف‌گیری اشتباه نانومواد یا آنتی‌بیوتیک‌ها جلوگیری می‌شود. با استفاده از این روش، مقادیر کمتری از آنتی‌بیوتیک‌ها یا نانومواد به کار می‌رود، اما اثرات ضد میکروبی بیشتری ایجاد می‌شود (۳۵، ۳۶). در ادامه، به برخی از انواع مختلف نانوذرات مورد استفاده برای ریزپوشانی آنتی‌بیوتیک‌ها اشاره می‌شود.

لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود، به‌عنوان حامل داروهای آبدوست و آبریز، به‌عنوان رویکردی موفق در نانوسیستم‌های تحویل داروهای ضد میکروبی شناخته می‌شوند. لیپوزوم‌های حاوی آنتی‌بیوتیک چندین مزیت در زمینه دارورسانی ارائه کرده‌اند که نتایج مثبتی به همراه داشته است. این نانوذرات می‌توانند توزیع زیستی آنتی‌بیوتیک‌ها را افزایش داده و همچنین به‌طور انتخابی به بیوفیلم‌های باکتریایی گرایش پیدا کنند. برای برهم‌کنش‌های خاص با هدف‌های مشخص، لیپوزوم‌ها می‌توانند با پروتئین‌ها یا آنتی‌بادی‌ها کمپلکس شوند تا بیوفیلم‌های خاص میکروبی را هدف قرار دهند.

همچنین وجود بار الکتریکی بر روی غشای لیپوزوم باعث برهم‌کنش‌های غیراختصاصی آن با بیوفیلم‌ها می‌شود. یکی از جنبه‌های امیدوارکننده استفاده از لیپوزوم‌ها، توانایی بی‌نظیر آنها در ریشه‌کن کردن پاتوژن‌های داخل سلولی است. این ویژگی با تقویت ماندگاری آنتی‌بیوتیک‌ها در تمام بخش‌های ناحیه آلوده، همراه با آزادسازی کنترل‌شده دارو انجام می‌گیرد، که منجر به کاهش اثرات سمی و افزایش غلظت مناسب دارو در محل عفونت می‌شود (۳۷).

باعث افزایش کارایی آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود. از جمله این مزایا می‌توان به کاهش دوز آنتی‌بیوتیک مصرفی، کوتاه شدن زمان مواجهه باکتری‌ها با دارو و به حداقل رساندن خطر مقاومت آنتی‌بیوتیکی اشاره کرد (۳۰). بسیاری از میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مقاوم هستند. استفاده از نانوذرات به‌عنوان عاملی کمکی به آنتی‌بیوتیک‌ها، می‌تواند اثربخشی آنها را افزایش دهد. نانوذرات همراه با آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق مسیرهای مختلفی که با هر دو ترکیب در تعامل هستند، به مبارزه با میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا می‌پردازند. اهمیت این رویکرد در آن است که حتی در صورت وجود ژن‌های مقاومت چندگانه در باکتری‌ها، نانوذرات می‌توانند به‌طور موثری بر این سیستم‌های مقاومت غلبه کنند (۳۱).

تحقیقات نشان داده است که استفاده از نانوذرات نقره در ترکیب با برخی داروها، اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌هایی همچون سفوروکسیم، آزیترومایسین، فسفومایسین، سفوکسیم و کلرامفنیکل را علیه باکتری *Escherichia coli* افزایش می‌دهد. اثرات ضدباکتریایی نانوذرات نقره در ارتباط با آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر آگراسیلین و نئومایسین در مقابل *Staphylococcus aureus* کمتر گزارش شده است. با این حال، ترکیب نانوذرات اکسید روی با آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به بهبود کارایی ضد میکروبی شده است (۳۲).

در یک مطالعه، سنتز سبز نانوذرات نقره با استفاده از عصاره *Allium sativum* (سیر) انجام شد. نتایج نشان داد که ترکیب نانوذرات نقره با آنتی‌بیوتیک‌هایی همچون سفالوتین، سفومایسین و سفازولین منجر به فعالیت ضدباکتریایی بالایی می‌شود. این ترکیب یک رویکرد نوآورانه و مؤثر برای تقویت حامل‌های دارویی است که می‌تواند در مجموعه زیست‌پزشکی مورد استفاده قرار گیرد. از آنجایی که داروهای مانند سفومایسین هزینه‌ی بالاتری نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها دارند، استفاده از ترکیبات حاوی نانوذرات می‌تواند هم‌مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و هم هزینه‌های مرتبط با آن‌ها را کاهش دهد، و در عین حال از پیامدهای منفی استفاده بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها بکاهد (۳۳).

در مطالعه‌ی دیگری، Eleraky و همکاران، به بررسی تأثیر بالقوه چندین نانوذر فلزی، از جمله کاربرد تنگستن، نقره و مس، بر باکتری‌های *Staphylococcus aureus* و *Pseudomonas aeruginosa* پرداختند. نتایج نشان داد که زمانی که نانوذرات با آنتی‌بیوتیک‌ها ترکیب شدند، اثرات ضد میکروبی آنها به‌طور قابل توجهی نسبت به استفاده از نانومواد به‌تنهایی افزایش یافت (۳۴).

مکانیسم عمل نانوذرات ترکیبی با آنتی‌بیوتیک‌ها

چندین ویژگی نانوذرات، آنها را به دلیل عملکردهای فوق، جایگزین آنتی‌بیوتیک‌های سنتی می‌کند. نسبت بالای سطح به حجم نانوذرات، سطح تماس با ارگانیسم‌های هدف را افزایش می‌دهد.

میسلهای پلیمری

میسلهای پلیمری که اندازه‌های بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند، یکی از سیستم‌های مؤثر برای دارورسانی در نانو سیستم‌های دارویی به شمار می‌روند. کیتوزان در ساخت این سیستم‌ها نقش حیاتی ایفا می‌کند. این نانو حامل‌ها معمولاً مولکول‌های دارویی ضعیف محلول در آب را در هسته‌ی خود به دام می‌اندازند و از تعامل آنها با پروتئین‌های خون جلوگیری می‌کنند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که کارایی هدف‌گذاری دارو را می‌توان با استفاده از میسل‌های پلیمری دوگانه بهبود بخشید. علاوه بر این، میسل‌های پلیمری و میسل‌های حاوی تلوریوم قادرند گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را در سلول‌های باکتریایی بیماریزا تولید کنند و در نتیجه اثرات ضد میکروبی خود را اعمال نمایند (۳۸).

نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری متنوعی برای استفاده در دارورسانی وجود دارند، اما کیتوزان یکی از ارزشمندترین و کارآمدترین مواد به عنوان حامل داروهای ضد میکروبی به شمار می‌رود. این ماده به دلیل خواص زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری بالای خود، جایگاه ویژه‌ای در نانو داروها دارد. علاوه بر مواد پلیمری طبیعی، که دارای مزایای بسیاری هستند، تحقیقات قابل توجهی نیز بر روی مواد پلیمری مصنوعی انجام شده است. یکی از مواد پلیمری مصنوعی امیدوارکننده در این حوزه، پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PGLA) است. به همین ترتیب، چندین ماده پلیمری معدنی نیز به‌طور گسترده برای طراحی حامل‌های موفق دارورسانی به منظور مهار مقاومت ضد میکروبی به کار گرفته شده‌اند (۳۹).

در دسته‌ی نانو ذرات پلیمری لیپیدی، یک بیوسورفکتانت به نام رامولیبید که به‌طور گسترده توسط باکتری سودوموناس آئروژینوزا تولید می‌شود، توانسته است مقاومت بیوفیلم هلیکوباکتر پیلوری را با استفاده از نانوذرات پلیمری کنترل کند. همچنین، کیتوزان که با آنتی‌بیوتیک کلاریترومایسین محصور شده است، کاهش قابل توجهی در مقاومت بیوفیلم این باکتری‌ها نشان داده است (۴۰).

دندریمرها

دندریمرها، ماکرومولکول‌های ستاره‌شکل با شاخه‌های متعدد، در مقیاس نانومتر هستند که از سه جزء هسته مرکزی، ساختار دندریتیک داخلی و گروه‌های سطحی بیرونی تشکیل شده‌اند. دندریمرها دارای ساختارهای سه بعدی با گروه‌های عملکردی هستند که اتصال آنتی‌بیوتیک با ساختار آنها را آسان می‌کند. داروهای هیدروفیل و لیپوفیل را می‌توان در ساختار دندریمر ترکیب کرد یا به گروه‌های عملکردی سطح آن متصل کرد. دندریمرها می‌توانند از غشاهای سلولی تقلید کنند، که این خاصیت، آنها را به یک حامل دارویی مناسب تبدیل می‌کند. دندریمرها می‌توانند حلالیت و نفوذ را افزایش داده و موجب

آزادسازی کنترل شده داروها شوند (۴۱) دندریمرها را می‌توان به عنوان سیستم‌های دارورسانی ضد باکتری، پوشش‌های باکتریوفوبیک و همچنین عوامل ضد باکتریایی استفاده کرد که قادر به حمله به سلول‌های باکتریایی یا سموم باکتریایی هستند (۴۲).

نانوذرات پلیمری کاتیونی

ذرات با اندازه نانو حاوی پلیمرهای کاتیونی، طبیعی یا مصنوعی، به دلیل فعالیت ضد باکتریایی تضمین شده خود شناخته می‌شوند. تنها دلیل فعالیت ضد باکتریایی مؤثر این سیستم‌ها سطح کاتیونی آنها است که می‌تواند به شدت با سطح باکتری‌ها تعامل داشته باشد (۴۲).

نانوذرات زیستی پلیمری

نانوذرات زیستی پلیمری، مواد زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیری هستند که برای اهداف درمانی استفاده می‌شوند. در ابتدا، این نانوذرات با استفاده از آلبومین طراحی شدند، اما بعدها نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر مصنوعی نیز نقشی حیاتی در سیستم‌های دارورسانی ایفا کردند (۳۹). این پلیمرها به عنوان حامل‌های دارویی، بهترین گزینه برای سیستم‌های دارورسانی به شمار می‌روند. از میان پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر، پلی‌استرهای آلیفاتیک مانند پلی (اسید لاکتیک)، پلی (گلیکولیک اسید) و پلی‌دیوکسانون به‌طور گسترده در دارورسانی استفاده می‌شوند. علاوه بر این، پلی‌انیدریدها، پلی‌آمیدها، پلی‌فسفودی‌استرها، و پلی‌آلکیل‌سیانواکریلات‌ها از جمله پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر هستند. مطالعات نشان داده‌اند که پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر مصنوعی به دلیل ایمنی زایی کمتر در مقایسه با پلیمرهای طبیعی، گزینه مطلوب‌تری محسوب می‌شوند (۴۳).

استفاده‌ی گسترده از نانوذرات زیستی پلیمری به دلیل ویژگی‌های فراوان آنها، به‌ویژه فعالیت ضد میکروبی، مورد توجه قرار گرفته است. هرچند کاربردهای مختلف این پلیمرهای زیستی بسته به نیازهای درمانی متفاوت است، برخی از بیوپلیمرهای اصلی مانند کیتوزان، سلولز، ژلاتین، و پلی‌لاکتیک اسید به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴۰، ۴۳). آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی در پوشش‌دهی نانوترکیب‌های سنتز شده و در مدل‌های حیوانی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند که به برخی از آنها در جدول ۱ اشاره شده است.

تأثیر نانوذرات بر اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها بر عوامل بیماری‌زای

درون سلولی

بسیاری از باکتری‌های بیماریزا موجب عفونت‌های حاد در بدن می‌شوند، به همین دلیل سیستم ایمنی بدن اغلب به‌طور مؤثرتری این بیماری‌زها را در مقایسه با سایر باکتری‌های بیماری‌زای درون سلولی، که معمولاً منجر به عفونت‌های مزمن و پایدار می‌شوند، از بین می‌برد (۵۲). شواهد نشان می‌دهند که پاتوژن‌های درون سلولی می‌توانند در سیتوپلاسم، شبکه آندوپلاسمی، هسته و دستگاه گلژی سلول‌های میزبان پنهان شوند.

می‌کنند و با مکانیسم‌های مختلف اندوسیتوزی به سلول‌ها وارد می‌شوند (۵۴). مکانیسم‌های ورود نانوذرات به سلول‌های مختلف در شکل ۲ نمایش داده شده است (۵۵).

به دلیل پیچیدگی فرایند حذف پاتوژن‌های داخل سلولی، تحویل دارو به این عوامل نیازمند معیارهای ایده‌آل است. از جمله این معیارها می‌توان به سمیت پایین، کارایی بالا، توانایی نفوذ به سلول‌های میزبان، و قابلیت رهایش کنترل‌شده در محل خاص اشاره کرد. تمامی این ویژگی‌ها در حوزه‌ی نانوپزشکی قرار می‌گیرند و استفاده از نانوذرات

از این رو، روش‌های مرسوم برای درمان عفونت‌های ناشی از این عوامل اغلب به دلیل عوارض جانبی یا ناکارآمدی، موفقیت‌آمیز نیستند. همچنین، استفاده از درمان‌های ترکیبی می‌تواند منجر به افزایش مقاومت این باکتری‌ها در برابر داروهای ترکیبی شود (۵۳).

انواع مختلفی از حامل‌های دارورسانی مبتنی بر نانوذرات، از جمله لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری، و نانوکره‌ها، برای بهبود سیستم‌های تحویل دارویی در درمان پاتوژن‌های درون سلولی پیشنهاد شده‌اند. این نانوذرات به انتشار کنترل‌شده دارو به داخل سلول کمک

جدول ۱. برخی تحقیقات انجام شده برای غلبه بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مدل‌های حیوانی از طریق استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های پوشش‌دهی شده با نانوترکیب‌ها

موضوع تحقیق	مدل حیوانی مورد استفاده	نانومواد مورد استفاده	باکتری‌های مقاوم مورد بررسی	آنتی‌بیوتیک کنترل	نحوه ایجاد عفونت	نحوه تجویز نانومواد	منبع
هیالورونیک اسید و نانوذرات هیبریدی طلا/نقره اصلاح شده با پپتید ضد میکروبی برای مبارزه با مقاومت چند دارویی باکتریایی کنترل عفونت ریوی کلبسیلا پنومونیه مقاوم به ای‌پی‌نم با درمان خوراکی با استفاده از ترکیبی از آگنانو ذرات مایکوستنتر شده و ای‌پی‌نم	موش‌های عاری از عفونت BALB/c	نانو ذرات ترکیبی HA-P(Au/Ag)	اسینتوباکتر بومانی MDR	آمیکاسین	تلقیح درون تراشه	تزریق داخل ورید دم موش	۳۵
بهبود پتانسیل درمانی خوراکی کریپیدین نانوکپسوله شده علیه عفونت سالمونلا	موش‌های نر BALB/c	نانوذرات نقره کروی	کلبسیلا پنومونیه مقاوم به ای‌پی‌نم	ای‌پی‌نم	تلقیح درون تراشه	دهانی	۴۴
نانوترانسپورتر سه کاره پاسخگوی حرارتی برای درمان موثر کموفوتو ترمال عفونت باکتریایی مقاوم به چند دارو نانوالیاف سوپرمولکول تشکیل شده از مولکول‌های کوچک کاتیونی مشتق شده از پلی اتیلن ترفتالات تغییر کاربری داده شده برای تحویل آنتی‌بیوتیک	موش‌های نر BALB/c	نانوذرات کریپیدین-چیتوسان تری‌پلی فسفات	سالمونلا انتریتیکا سرووار تی‌پی موربوم	-	آلوده کردن از طریق دهان	گاواژ دهانی	۴۵
نانو ترانسپورتر سه کاره پاسخگوی حرارتی برای درمان موثر کموفوتو ترمال عفونت باکتریایی مقاوم به چند دارو نانوالیاف سوپرمولکول تشکیل شده از مولکول‌های کوچک کاتیونی مشتق شده از پلی اتیلن ترفتالات تغییر کاربری داده شده برای تحویل آنتی‌بیوتیک	موش‌های ماده BALB/c	نانوذرات سه کاره پوشش داده شده ای‌پی‌نم	اشرشیا کلای MDR	ای‌پی‌نم	تزریق زیرجلدی	تزریق زیرجلدی	۴۶
مبارزه با باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو با نانوپلیمرهای پپتیدی ضد میکروبی	موش‌های جوان C57BL/6	نانوالیاف سوپرمولکول پیراسیلین/آویباکتام	سودوموناس انروژینوزا	پیراسیلین/تازوبا کتام	تلقیح درون زخم	پانسمان زخم	۴۷
نانوکامپوزیت نقره چند منظوره جدید به عنوان یک عامل مبارزه سینرژستیک با اسینتوباکتر بومانی مقاوم در برابر کارباپنم	موش‌های ماده BALB/c	پلیمر پپتیدی (SNAPPs)	اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کلیستین و MDR	ای‌پی‌نم	تزریق میکرو داخل تراشه	تزریق درون صفاقی	۳۶
ترکیبی مروپنم و نانوذرات اکسید روی برای هم افزایی ضد میکروبی و فعالیت آنتی‌بیوفیلم تأثیر نانوذرات نقره در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها بر اسینتوباکتر بومانی مقاوم به آنتی‌بیوتیک	موش‌های ماده C57BL/6	نانوذرات نقره	اسینتوباکتر بومانی	ای‌پی‌نم	تزریق میکرو داخل تراشه	تزریقی	۴۸
تأثیر نانوذرات روی بر روی تولید آلفا همولیزین توسط کلاستریدیوم پرفرنجنس	رت‌های جوان Sprague Dawley	نانوذرات اکسید روی	سودوموناس انروژینوزا PU15	مروپنم	تلقیح درون زخم	پانسمان زخم	۴۹
تأثیر نانوذرات روی بر روی تولید آلفا همولیزین توسط کلاستریدیوم پرفرنجنس	موش‌های ماده C57BL/6	نانوذرات نقره	اسینتوباکتر بومانی	-	تزریق درون صفاقی	تزریق درون صفاقی	۵۰
تأثیر نانوذرات روی بر روی تولید آلفا همولیزین توسط کلاستریدیوم پرفرنجنس	جوجه‌های مرغ	پوشش داده شده با میرستین و پلی‌وینیل الکل	کلاستریدیوم پرفرنجنس	-	خون	جوجه	۵۱



شکل ۲. نمودار شماتیکی از مکانیسم‌های مختلف ورود نانوذرات به سلول‌ها

می‌شود که در نتیجه آن، نوکلئازها برای DNA آسیب‌رسانی بیشتری دارند. نانوذرات می‌توانند با سبب‌های التهابی را در سلول‌ها از طریق تحریک تولید سایتوکین‌ها تشدید کنند. نانوذرات همچنین می‌توانند فرایند اتوفژی را در سلول به راه بیندازند. اتوفژی با انباشته شدن واکوئل‌ها در سیتوپلاسم شروع می‌شود. ادغام این ساختارهای واکوئلی با لیزوزوم‌ها منجر به تخریب محتویات سیتوپلاسمی می‌شود (۵۹).

در یک مطالعه، Fatahian و همکاران توزیع زیستی و سمیت نانوذرات $Fe_3O_4@DMSA-99mTc$ را پس از تزریق داخل وریدی و داخل صفاقی در موش‌ها بررسی کردند. فاکتورهای خونی، کلیوی و کبدی ۴ روز پس از تزریق اندازه‌گیری شده و مقاطع بافتی از کلیه و کبد تهیه شد. نتایج نشان داد که این نانوذرات از غشای سلولی عبور کرده بودند، اما حتی در دوزهای بالا (300 mg/kg) هیچ‌گونه اختلالی در عملکرد کلیه و کبد ایجاد نکردند (۶۰).

در مطالعه‌ای دیگر، Mansouri و همکاران نانوذرات فریت کبالت پوشش داده شده با DMSA را به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق کردند. نمونه‌های خون از قلب موش‌ها در روزهای ۱۵ و ۳۰ پس از تزریق جمع‌آوری شد و کبد هر موش نیز استخراج و در دمای -70°C سانتری‌گراد نگهداری شد. تجمع نانوذرات در کبد به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود و سطح تجمع نانوذرات در کبد پس از ۳۰ روز تزریق نسبت به ۱۵ روز کاهش معنی‌داری داشت (۶۱).

همچنین، Nasr Esfahani و همکاران افزایش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های کبدی موش‌ها در اثر دریافت ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات منیزیم مشاهده کردند. پوشش‌دهی نانوذرات با ترکیب عصاره هیدروآتانولیک انجیر و میوه زیتون توانست فعالیت آنزیم‌های کبدی را تعدیل کند (۶۲).

می‌تواند رویکردی بسیار مؤثر برای مهار باکتری‌های بیماری‌زای داخل سلولی باشد (۵۶). به عنوان مثال، داروهای کپسوله شده با نانوذرات کیتوزان زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، و قدرت نفوذ بالایی از خود نشان داده‌اند. این نانوذرات به‌طور فعال توسط سلول‌های فاگوسیتی جذب شده و پاسخ‌های ایمنی مؤثری را در برابر باکتری‌های بیماری‌زای داخل سلولی القا می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که کیتوزان دارای برخی خواص تحریک‌کننده ایمنی شامل فعال‌سازی ماکروفاژها و افزایش تجمع سلول‌های پلی‌مورفونوکلئار است. همچنین، نانوذرات کیتوزان پتانسیل فوق‌العاده‌ای در تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال و ایمنی سلولی دارند و به تعادل میان پاسخ‌های $TH1/TH2$ کمک می‌کنند (۵۷).

بررسی ایمنی نانوذرات ریزپوشانی‌دهنده

نانوذرات بسته به خواص و ساختارشان می‌توانند در محیط‌های مختلف تأثیر مفید یا مضر داشته باشند. بنابراین، بررسی اثرات سم‌شناسی آنها قبل از استفاده در بدن انسان، اهمیت فراوانی دارد. انواع مختلفی از نانوذرات در داروسازی به‌کار رفته‌اند و با توجه به افزایش کاربرد آنها و نگرانی‌های رو به رشد مقامات نظارتی در خصوص سمیت احتمالی نانوحامل‌ها، انجام مطالعات سمیت ضروری به‌نظر می‌رسد. این مطالعات، سمیت نانوذرات را در اندام‌های مختلف از جمله کبد، کلیه و قلب بررسی کرده و واکنش‌های ازدیاد حساسیت، تجمع در بافت‌ها، عوارض مغزی مانند اضطراب و افسردگی، تأثیر بر فرآیندهای تولید مثل، تخریب DNA و التهاب را مورد توجه قرار می‌دهند (۵۸). قرار گرفتن در معرض نانوذرات باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود که می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو شود. در نتیجه، قرار گرفتن در معرض نانومواد، در پیکربندی پروتئین‌های سلولی تغییر ایجاد

نگرشی به آینده استفاده از نانوذرات در کنار آنتی‌بیوتیک‌ها

نانوذرات مکانیسم‌های چند منظوره‌ای برای حمله به باکتری‌هایی دارند که با مکانیسم عمل آنتی‌بیوتیک‌های موجود در حال حاضر متفاوت است. بنابراین، ترکیب نانوذرات با آنتی‌بیوتیک‌های موجود بالینی، امکان بازیابی اثر ضد میکروبی را فراهم می‌کند (۶۳). از طرف دیگر، سلول‌های میکروبی برای ایجاد مقاومت در برابر نانوذرات نیاز به جهش‌های متعدد دارند (۶۴). با این حال، تعیین مکانیسم‌هایی که کمپلکس‌های متشکل از آنها باکتری‌ها را مهار یا از بین می‌برند ضروری است. از طرف دیگر، اطلاعات محدودی در مورد متابولیسم، پاکسازی و سمیت نانوذرات وجود دارد. تعیین ماهیت و دوز بهینه‌ی آنها برای اهداف درمانی برای عفونت‌های خاص و محل‌های خاص هدف پاتوژن‌ها نیاز به مطالعات بیشتری دارد. ترکیبات خاص نانوذرات و آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند از ظهور مقاومت جلوگیری کنند و باکتری‌های مقاوم را به سمت حساسیت دارویی برگردانند، اما انتقال این نتایج ترجمه به کلینیک نیازمند درک عمیق فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک نانوذرات است (۶۵).

بحث و نتیجه‌گیری

علم نانو در سال‌های اخیر به‌عنوان یکی از حوزه‌های نوین و امیدبخش در درمان عفونت‌های مقاوم به دارو مورد توجه قرار گرفته است. مقاومت دارویی یکی از چالش‌های جدی بهداشت عمومی است که به‌دلیل افزایش استفاده نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها و جهش‌های ژنتیکی در باکتری‌ها به وجود آمده است. این وضعیت نیاز به توسعه استراتژی‌های جدید و مؤثر برای مقابله با عفونت‌های میکروبی را بیش از پیش ضروری کرده است.

نانوسیستم‌های آلی از جمله لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری و نانوذرات پلیمری در کنار نانوسیستم‌های معدنی فلزی فلزای نقره، سیلیس، روی، کبالت، سلنیوم و کادمیوم به‌عنوان عوامل افزایش‌دهنده اثر آنتی‌بیوتیک‌ها برای مقابله با پاتوژن‌ها پیشنهاد شده‌اند. در روش کپسوله‌سازی، آنتی‌بیوتیک‌ها در نانوذرات به دام انداخته می‌شوند و پس از تجویز، به‌صورت پیوسته در محل عفونت آزاد می‌شوند. با این رویکرد، نانومواد هدررفت کمتر و آنتی‌بیوتیک هدف‌گیری دقیق‌تر

دارد. به این ترتیب، مقادیر کمتری از هر دو ترکیب، همراه با اثرات ضد میکروبی بیشتر استفاده می‌شود که رویکردی مقرون به صرفه است. نانوذرات، با ایجاد سیستم‌های تحویل کنترل‌شده و هدفمند، قابلیت نفوذ به داخل سلول‌های میزبان را افزایش داده و با به حداقل رساندن عوارض جانبی، سطح ایمنی را بالا می‌برند. در این راستا، لیپوزوم‌ها و میسل‌های پلیمری به‌عنوان دو نوع مهم نانوذرات در دارورسانی ضد میکروبی شناخته شده‌اند که به‌خوبی می‌توانند داروهای آب‌دوست و آب‌گریز را در خود حفظ کرده و در زمان مناسب آزاد کنند.

نانوذرات پلیمری، به ویژه آن‌هایی که از پلی‌مرهای زیست‌تخریب‌پذیر ساخته شده‌اند، به دلیل سازگاری بالا با محیط زیستی و ایمنی بیشتر، گزینه‌های مناسبی برای توسعه سیستم‌های دارورسانی جدید به شمار می‌آیند. همچنین، این نانوذرات می‌توانند با شناسایی و هدف قرار دادن بیوفیلم‌های میکروبی، اثر بخشی آنتی‌بیوتیک‌ها را افزایش دهند و از مقاومت میکروبی جلوگیری کنند. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، همچنان نیاز به تحقیقات بیشتری در زمینه طراحی و توسعه نانوذرات با ویژگی‌های مطلوب نظیر سمیت کم، کارایی بالا، و قابلیت ره‌ایش هدفمند دارو وجود دارد. همچنین، ارزیابی دقیق ایمنی و عوارض جانبی نانوذرات در مطالعات پیش بالینی و بالینی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در نهایت، امید است که با استفاده از فناوری نانو و نانوذرات، درمان عفونت‌های مقاوم به دارو به‌طور مؤثرتری ممکن شود و سطح بهداشت عمومی بهبود یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترا رشته‌ی میکروبیولوژی (۱۷۲۸۴۸۱۱۲۸۸۸۲۱۸۹۱۸۰۳۰۱۶۲۹۵۵۳۱۲) می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی-واحد فلاورجان به تصویب رسیده و حمایت مالی نداشته است. بدین وسیله از زحمات خانم سامره نوری، خانم دکتر مریم محمدی سیپجانی و خانم دکتر نفیسه سادات نقوی، آقای دکتر غلامرضا امیری و خانم دکتر لاله هویدا تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol* 2013; 4: 47.
2. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health* 2014; 2: 145.
3. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5(6): 229-41.
4. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect* 2015; 6: 22-9.
5. Pokharel S, Shrestha P, Adhikari B. Antimicrobial use in food animals and human health: time to implement

- 'One Health' approach. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9(1): 181.
6. Munkholm L, Rubin O. The global governance of antimicrobial resistance: a cross-country study of alignment between the global action plan and national action plans. *Global Health* 2020; 16(1): 109.
 7. Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, Fèvre EM, Gilbert M, Grace D, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016; 110(7): 377-80.
 8. Paul S, Mukherjee S, Banerjee P. Recent advancement in nanomaterial-encapsulated drug delivery vehicles for combating cancer, COVID-19, and HIV-like chronic diseases. *Mater Adv* 2023; 4(9): 2042-61.
 9. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(11): 1722-30.
 10. Sood U, Singh DN, Hira P, Lee JK, Kalia VC, Lal R, Shakarad M. Rapid and solitary production of monorhamnolipid biosurfactant and biofilm inhibiting pyocyanin by a taxonomic outlier *Pseudomonas aeruginosa* strain CR1. *J Biotechnol* 2020; 307: 98-106.
 11. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(3): 268-81.
 12. Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, Alpuche-Aranda CM. Antimicrobial resistance: one health approach. *Vet World* 2022; 15(3): 743-9.
 13. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, Knight GM, Robotham JV. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018; 7: 58.
 14. Interagency Coordination Group. No Time to Wait: infections from drug-resistant securing the future from drug-resistant infections. New York, NY, USA: Artforum International Magazine. 2019.
 15. Mondal SK, Chakraborty S, Manna S, Mandal SM. Antimicrobial nanoparticles: current landscape and future challenges. *RSC Pharm* 2024; 3: 388-402.
 16. Cividino S, Halbacz-Cotoara-Zamfir R, Salvati L. Revisiting the "city life cycle": global urbanization and implications for regional development. *Sustain* 2020; 12(3): 1151.
 17. Smith KF, Goldberg M, Rosenthal S, Carlson L, Chen J, Chen C, Ramachandran S. Global rise in human infectious disease outbreaks. *J R Soc Interface* 2014; 11(101): 20140950.
 18. Peters A, Vetter P, Guitart C, Lotfinejad N, Pittet D. Understanding the emerging coronavirus: what it means for health security and infection prevention. *J Hosp Infect* 2020; 104(4): 440-8.
 19. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther* 2015; 40(4): 277-83.
 20. Adebisi YA. Balancing the risks and benefits of antibiotic use in a globalized world: the ethics of antimicrobial resistance. *Glob Health* 2023; 19(1): 27.
 21. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16(11): 1615.
 22. Nappier SP, Liguori K, Ichida AM, Stewart JR, Jones KR. Antibiotic resistance in recreational waters: state of the science. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(21): 8034.
 23. Mortimer M, Wang Y, Holden PA. Molecular mechanisms of nanomaterial-bacterial interactions revealed by omics—the role of nanomaterial effect level. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9: 683520.
 24. Slavina YN, Asnis J, Háfeli UO, Bach H. Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity. *J Nanobiotech* 2017; 15(1): 65.
 25. Heydari N, Amiri G, Karbasizade V. Synthesis and assessment of antibacterial effects of CdSe: Ag nanoparticles produced by chemical precipitation method. *Int J Bio-Inorg Hybr Nanomater* 2016; 5(2): 147-52.
 26. Prabhu S, Poulouse EK. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *Int Nano Lett* 2012; 2: 1-0.
 27. Naghsh N, Rezaeizadeh G, Khayam-Nekooii MS, Pourmohammad Hosseini G. Silver nanoparticles: synthesis, bio-applications, and their effects on human health. *IJMCM* 2022; 12(1): 1664-83.
 28. Najafabadi SS, Doudi M, Tahmourespour A, Amiri G, Rezayatmand Z. Assessment of Antimicrobial activity of chitosan, ZnO, and Urtica dioica-ZnO NPs against *Staphylococcus aureus* isolated from diabetic ulcers. *Curr Microbiol* 2024; 81(9): 295.
 29. Bagheri Mohammad Gholipour M, Doudi M, Ahadi AM, Amiri GR. Investigating the antibacterial effect of zinc oxide/banana peel bionanoparticles on multidrug-resistant uropathogenic bacteria isolated from children under two years of age [in Persian]. *New Cell Mol Biotechnol J* 2023; 14(53): 99-114.
 30. Rajendran S, Inwati GK, Yadav VK, Choudhary N, Solanki MB, Abdellatif MH, et al. Enriched catalytic activity of TiO₂ nanoparticles supported by activated carbon for noxious pollutant elimination. *Nanomater* 2021; 11(11): 2808.
 31. Kumar P, Inwati GK, Mathpal MC, Ghosh S, Roos WD, Swart HC. Defects induced enhancement of antifungal activities of Zn doped CuO nanostructures. *Appl Surf Sci* 2021; 560: 150026.
 32. Varier KM, Gudeppu M, Chinnasamy A, Thangarajan S, Balasubramanian J, Li Y, Gajendran B. Nanoparticles: antimicrobial applications and its prospects. *Advanced Nanostructured Materials for Environmental Remediation* 2019: 321-55.
 33. Hari N, Thomas TK, Nair AJ. Comparative study on the synergistic action of differentially synthesized silver nanoparticles with β -cephem antibiotics and chloramphenicol. *J Nanosci* 2014; 2014(1): 201482.
 34. Eleraky NE, Allam A, Hassan SB, Omar MM. Nanomedicine fight against antibacterial resistance: an overview of the recent pharmaceutical innovations. *Pharmaceut* 2020; 12(2): 142.
 35. Yang J, Zhao Y, Cao J, Gong C, Zuo J, Zhang N, Zhao Y. Hyaluronic acid and antimicrobial peptide-modified gold/silver hybrid nanocages to combat bacterial multidrug resistance. *Int J Pharm* 2020; 586: 119505.

36. Lam SJ, O'Brien-Simpson NM, Pantarat N, Sulistio A, Wong EH, Chen YY, et al. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers. *Nat Microbiol* 2016; 1(11): 16162.
37. Pandey RP, Mukherjee R, Priyadarshini A, Gupta A, Vibhuti A, Leal E, et al. Potential of nanoparticles encapsulated drugs for possible inhibition of the antimicrobial resistance development. *Biomed Pharmacother* 2021; 141: 111943.
38. Li P, Chen X, Shen Y, Li H, Zou Y, Yuan G, Hu P, Hu H. Mucus penetration enhanced lipid polymer nanoparticles improve the eradication rate of *Helicobacter pylori* biofilm. *J Control Release* 2019; 300: 52-63.
39. Sung YK, Kim SW. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomater Res* 2020; 24: 12.
40. Mohan S, Oluwafemi OS, Kalarikkal N, Thomas S, Songca SP. Biopolymers—application in nanoscience and nanotechnology. *Recent Advances in Biopolymers*. 2016; 1(1): 47-66.
41. Karaman DS, Manner S, Fallarero A, Roseholm JM. Current approaches for exploration of nanoparticles as anti-bacterial agents. *Anti-bacterial Agents* 2017; 61: 1-9.
42. Liew KB, Janakiraman AK, Sundarapandian R, Khalid SH, Razzaq FA, Ming LC, et al. A review and revisit of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *J Med Life* 2022; 15(3): 328-35.
43. Kumar H, Bhardwaj K, Nepovimova E, Kuča K, Singh Dhanjal D, Bhardwaj S, et al. Antioxidant functionalized nanoparticles: A combat against oxidative stress. *Nanomaterials (Basel)* 2020; 10(7): 1334.
44. Abdel-Aziz MM, Yosri M, Amin BH. Control of imipenem resistant-*Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection by oral treatment using a combination of mycosynthesized Ag-nanoparticles and imipenem. *J Radiation Res Appl Sci* 2017; 10(4): 353-60.
45. Rishi P, Bhogal A, Arora S, Pandey SK, Verma I, Kaur IP. Improved oral therapeutic potential of nanoencapsulated cryptdin formulation against *Salmonella* infection. *Eur J Pharm Sci* 2015; 72(2): 27-33.
46. Qing G, Zhao X, Gong N, Chen J, Li X, Gan Y, et al. Thermo-responsive triple-function nanotransporter for efficient chemo-photothermal therapy of multidrug-resistant bacterial infection. *Nat Commun* 2019; 10(1): 4336.
47. Liu S, Fukushima K, Venkataraman S, Hedrick JL, Yang YY. Supramolecular nanofibers self-assembled from cationic small molecules derived from repurposed poly (ethylene terephthalate) for antibiotic delivery. *Nanomedicine: Nanotechnol Biology Med* 2018; 14(1): 165-72.
48. Li X, Gui R, Li J, Huang R, Shang Y, Zhao Q, et al. Novel multifunctional silver nanocomposite serves as a resistance-reversal agent to synergistically combat carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021; 13(26): 30434-57.
49. El-Telbany M, Mohamed AA, Yahya G, Abdelghafar A, Abdel-Halim MS, Saber S, et al. Combination of meropenem and zinc oxide nanoparticles; antimicrobial synergism, exaggerated antibiofilm activity, and efficient therapeutic strategy against bacterial keratitis. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11(10): 1374.
50. Wan G, Ruan L, Yin Y, Yang T, Ge M, Cheng X. Effects of silver nanoparticles in combination with antibiotics on the resistant bacteria *Acinetobacter baumannii*. *Int J Nanomed* 2016; 11: 3789-800.
51. Gomaa NH, El-Aziz NK, El-Naenaeey ES, Abdelaziz WS, Sewid AH. Antimicrobial potential of myricetin-coated zinc oxide nanocomposite against drug-resistant *Clostridium perfringens*. *BMC Microbiol* 2023; 23(1): 79.
52. Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G. Intracellular pathogens: host immunity and microbial persistence strategies. *J Immunol Res* 2019; 2019: 1356540.
53. Armstead AL, Li B. Nanomedicine as an emerging approach against intracellular pathogens. *Int J Nanomed* 2011; 9: 3281-93.
54. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EV, Rodriguez-Torres MD, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol* 2018; 16: 1-33.
55. Behzadi S, Serpooshan V, Tao W, Hamaly MA, Alkawareek MY, Dreaden EC, Brown D, Alkilany AM, Farokhzad OC, Mahmoudi M. Cellular uptake of nanoparticles: journey inside the cell. *Chem Soc Rev* 2017; 46(14): 4218-44.
56. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol* 2015; 4: 180-3.
57. Wen ZS, Xu YL, Zou XT, Xu ZR. Chitosan nanoparticles act as an adjuvant to promote both Th1 and Th2 immune responses induced by ovalbumin in mice. *Mar Drugs* 2011; 9(6): 1038-55.
58. Sharma S, Parveen R, Chatterji BP. Toxicology of nanoparticles in drug delivery. *Curr Pathobiol Rep* 2021; 9(4): 133-44.
59. Hamdi E, Hidouri S. Biological uses of nanomaterials within the safe handling and toxic effects:(Brain as a model). *Advances in Redox Research* 2024; 28: 100105.
60. Fatahian S, Shahbazi-Gahrouei D, Pouladian M, Yousefi M, Amiri G, Noori A. Biodistribution and toxicity assessment of radiolabeled and DMSA coated ferrite nanoparticles in mice. *J Radioanal Nucl Chem* 2012; 293(3): 915-21.
61. Mansouri F, Amiri G, Fatemi M. Synthesis and tissue distribution of CoFe₂O₄ nanoparticles coated with DMSA in rats' liver. *Nomed J* 2016; 3(3): 196-201.
62. Nasr Esfahani M, Amiri G, Naghsh N. The effect of MgO@ FO nanoparticles on liver enzymes in male mice injected with Thioacetamide. *Int J Bio-Inorg Hybr Nanomater* 2021; 10(3): 135-41.
63. Zazo H, Colino CI, Lanao JM. Current applications of nanoparticles in infectious diseases. *J Control Release* 2016; 224: 86-102.
64. Singh P, Garg A, Pandit S, Mokkaleti VR, Mijakovic I. Antimicrobial effects of biogenic nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)* 2018; 8(12): 1009.
65. Lee NY, Ko WC, Hsueh PR. Nanoparticles in the treatment of infections caused by multidrug-resistant organisms. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1153.

Improving the Effects of Antibiotics Through Their Micro-Encapsulation with Nanoparticles

Samereh Nouri¹, Maryam Mohammadi Sichani², Nafiseh Sadat Naghavi²,
Gholam Reza Amiri², Laleh Hoveida²

Review Article

Abstract

Background: Resistance of pathogenic bacteria to antimicrobial agents is a silent epidemic threatening the effectiveness of antibiotics and other antimicrobial drugs.

Methods: This article is a review and was prepared by systematically searching original articles from 2011 to 2024 using Scopus, PubMed, Web of Science, BIO ONE, and Google Scholar databases. For this purpose, related keywords, including "Resistance to antibiotics," "Encapsulation of antibiotics in nanoparticles," and "Nanoparticles safety" were used. After removing duplicate and unrelated studies, 59 studies were included.

Findings: Measuring the social, economic, and environmental impacts of drug-resistant microorganisms is challenging, but their significance is undeniable. Various nanomedicines based on organic nano-systems (liposomes, polymer micelles, and polymer nanoparticles) and inorganic nano-systems have been proposed to combat drug-resistant pathogens. Nanoparticles can have a synergistic effect on antibiotics by forming active hydroxyl radicals, changes in cellular defense activities, and anti-biofilm effects. Also, nanoparticles with low toxicity, high efficiency, the ability to penetrate the host cells, and the ability to release the drug at a specific location can be highly effective carriers for antibiotics. Among these carriers are liposomes with hydrophilic and hydrophobic properties, micelles carrying water-soluble drugs, and polymer nanoparticles that break the resistance of multidrug-resistant strains and biofilms. Meanwhile, biodegradable polymers have higher safety.

Conclusion: Various antibiotic delivery systems have been developed using nanoparticles, but further research is still needed to design more effective systems with a high level of safety.

Keywords: Antibacterial drug resistance; Nanoparticles; Antibiotic; Encapsulation

Citation: Nouri S, Mohammadi Sichani M, Naghavi NS, Amiri GR, Hoveida L. **Improving the Effects of Antibiotics Through Their Micro-Encapsulation with Nanoparticles.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(801): 18-29.

1- PhD Student, Department of Microbiology, Fal. C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Microbiology, Fal. C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Maryam Mohammadi Sichani, Assistant Professor, Department of Microbiology, Fal. C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran; Email: Ma.mohammadi1347@iau.ac.ir