

## مروری بر پتانسیل درمانی ناراسین و نانوترکیبات سیلیکایی در مقابل پاتوژن‌های پوستی

فائزه روشن‌بخت<sup>۱</sup>ناهید حسن‌زاده نعمتی<sup>\*۱</sup>ندا عطاران کاخکی<sup>۲</sup>

۱. گروه مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
۲. گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری‌های پزشکی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

نویسنده مسئول:

ناهید حسن‌زاده نعمتی

بزرگراه شهید ستاری، میدان دانشگاه، بلوار شهیدای حصارک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات  
پست الکترونیک:

hasanzadeh@srbiau.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

عفونت‌های پوستی ناشی از باکتری‌های بیماری‌زا مانند استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا به‌ویژه در شرایط مقاومت آنتی‌بیوتیکی، به چالشی جدی در حوزه درمان‌های ضدباکتریایی تبدیل شده‌اند. در این راستا، استفاده هم‌زمان از ترکیبات آنتی‌بیوتیکی کلاسیک با نانوساختارهای پیشرفته، رویکردی نوین و مؤثر به‌شمار می‌رود. ناراسین، یک آنتی‌بیوتیک یونوفور با منشأ طبیعی، به دلیل توانایی در اختلال عملکرد غشای سلولی و انتقال یون‌ها، پتانسیل بالایی در مهار رشد باکتری‌ها دارد. از سوی دیگر، نانوساختارهای سیلیکایی، به‌ویژه نانوذرات مزوپور سیلیکا، به دلیل ویژگی‌هایی همچون زیست‌سازگاری، قابلیت بارگذاری دارو، رهایش کنترل‌شده و تولید گونه‌های اکسیژن فعال، نقش مهمی در تقویت فعالیت ضدباکتریایی ایفا می‌کنند.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ترکیب ناراسین با نانوساختارهای سیلیکا، موجب تقویت اثرات هم‌افزای ضدباکتریایی، افزایش پایداری دارویی و بهبود نفوذ به بیوفیلم‌های باکتریایی می‌شود. همچنین این ترکیب در کاهش دوز مصرفی و سمیت سیستمیک نیز مؤثر بوده است. با وجود نتایج امیدوارکننده در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانی، چالش‌هایی نظیر ارزیابی سمیت سلولی، کنترل دقیق رهایش و نیاز به مطالعات بالینی گسترده همچنان پابرجاست.

در این مقاله، ضمن بررسی جامع ویژگی‌ها و عملکرد ناراسین و نانوساختارهای سیلیکایی، به مکانیسم‌های اثرگذاری ترکیبی آن‌ها بر باکتری‌های بیماری‌زای پوستی پرداخته شده و چشم‌اندازهای آینده در توسعه درمان‌های نانویوتکنولوژیک مرور می‌گردد.

**کلیدواژه‌ها:** ناراسین، نانوذرات سیلیس مزومتخلخل، عفونت‌های پوستی، عوامل ضدباکتریایی، سیستم‌های دارورسانی

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۱/۲۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۳/۱۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۱): ۳۵-۴۹

### مقدمه

پلی‌اترها، با ایجاد اختلال در تعادل یونی غشای سلولی باکتری‌ها فعالیت ضدباکتریایی خود را اعمال می‌کند. در سال‌های اخیر، ترکیب ناراسین با نانوساختارهای سیلیکایی، به‌منظور بهبود نفوذ، کنترل رهایش و افزایش اثربخشی دارویی، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. این ترکیب می‌تواند منجر به تقویت پاسخ ضدباکتریایی و کاهش بروز مقاومت دارویی شود.<sup>۱</sup>

عفونت‌های باکتریایی پوستی، به‌ویژه آن‌هایی که توسط باکتری‌های مقاوم به دارو مانند استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا ایجاد می‌شوند، به یکی از چالش‌های مهم در درمان‌های بالینی تبدیل شده‌اند. کاهش اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌های کلاسیک، ضرورت توسعه راهکارهای نوین با عملکرد تقویت‌شده و سمیت کمتر را آشکار ساخته است.<sup>۱</sup>

ناراسین، یک آنتی‌بیوتیک یونوفور از دسته

## اهمیت بررسی ناراسین و ترکیبات سیلیکایی در درمان باکتری‌های پوستی

عفونت‌های پوستی یکی از شایع‌ترین دلایل مراجعه بیماران به مراکز درمانی در سراسر جهان هستند. این عفونت‌ها اغلب توسط باکتری‌هایی مانند استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا ایجاد می‌شوند که در صورت عدم درمان مؤثر، می‌توانند منجر به عوارض شدیدی از جمله نکروز بافتی، عفونت‌های سیستمیک و سپسیس شوند.<sup>۳</sup>

در دهه‌های اخیر، افزایش چشمگیر مقاومت باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج، درمان مؤثر این عفونت‌ها را با چالش جدی مواجه کرده است. ظهور سویه‌هایی مانند استرپتوکوک پیوژنا و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و استافیلوکوک اورئوس که در برابر بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند، نه تنها اثربخشی درمان‌های متداول را کاهش داده، بلکه هزینه‌های درمانی و مدت بستری بیماران را نیز افزایش داده است.<sup>۴</sup>

سازمان بهداشت جهانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی را به‌عنوان یکی از ده تهدید اصلی سلامت جهانی معرفی کرده است. به همین دلیل، توسعه رویکردهای نوین برای درمان عفونت‌های باکتریایی، از جمله استفاده از ترکیبات طبیعی، نانوحامل‌ها و سامانه‌های دارورسانی هدفمند، مورد توجه گسترده قرار گرفته است.<sup>۵</sup>

در این راستا، ترکیب آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند ناراسین با نانوساختارهای سیلیکایی، رویکردی نوین و امیدوارکننده برای افزایش اثربخشی، کاهش دوز مصرفی و غلبه بر مقاومت دارویی باکتری‌ها محسوب می‌شود. این ترکیب می‌تواند ضمن بهبود نفوذ دارو به بیوفیلیم‌های باکتریایی، موجب تقویت پاسخ ضدباکتریایی گردد که در ادامه مقاله به تفصیل بررسی خواهد شد.<sup>۶</sup>

## ناراسین؛ ساختار، خواص و کاربردها

ناراسین یک آنتی‌بیوتیک یونوفور پلی‌اتر است که از طریق تخمیر باکتری استرپتومایسس اروفاسینس تولید می‌شود. این ترکیب از خانواده‌ی مونسنین‌ها بوده و به دلیل دارا بودن ساختار شیمیایی پیچیده و حلقه‌های متعدد اتری، قادر به انتقال انتخابی یون‌های تک‌ظرفیتی از طریق غشای سلولی است.<sup>۷</sup>

ناراسین یک آنتی‌بیوتیک پلی‌اتر با منشأ طبیعی است که از گونه‌های باکتری استرپتومایسس اروفاسینس به‌دست می‌آید. این ترکیب در ابتدا برای استفاده در صنعت دام‌پزشکی توسعه یافت و به‌طور گسترده به‌عنوان افزودنی خوراکی در جیره طیور و دام برای بهبود عملکرد رشد و پیشگیری از کوکسیدیوز مورد استفاده قرار می‌گیرد.<sup>۷</sup>

مکانیسم اصلی اثر ناراسین، القای انتقال یون‌های منو و دی‌والانسی نظیر  $K^+$  و  $Na^+$  و  $Ca^{2+}$  از طریق غشای سلولی می‌باشد که منجر به اختلال در گرادیان الکتروشیمیایی، اختلال در متابولیسم سلول و در نهایت مرگ باکتری می‌شود. به‌دلیل این مکانیسم خاص، ناراسین عمدتاً بر باکتری‌های گرم‌مثبت اثر دارد، هرچند در ترکیب با سایر عوامل می‌تواند دامنه‌ی اثر خود را گسترش دهد.<sup>۸</sup>

علاوه‌بر کاربردهای دامی، مطالعات اخیر به بررسی پتانسیل ناراسین در زمینه‌های درمانی انسانی از جمله فعالیت‌های ضدسرطانی، ضدبیوفیلیم و ضدباکتری مقاوم به دارو پرداخته‌اند. به‌ویژه در ترکیب با نانوحامل‌ها، ناراسین می‌تواند به‌عنوان یک عامل ضدباکتریایی مؤثر علیه گونه‌های مقاوم مانند استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین عمل کند.<sup>۹</sup>

همچنین، ناراسین به‌دلیل نفوذپذیری بالا به غشای باکتریایی، گزینه‌ای مناسب برای طراحی سامانه‌های دارورسانی نانویی به‌شمار می‌رود. ترکیب آن با نانوساختارهایی مانند نانوذرات سیلیکا می‌تواند موجب رهایش کنترل‌شده، افزایش پایداری زیستی و کاهش

دوز مؤثر دارو گردد.<sup>۱۰</sup>

### ساختار شیمیایی ناراسین

ساختار ناراسین که در شکل ۱ به آن اشاره شده است شامل یک زنجیره‌ی بلند پلی‌اتر با چندین گروه هیدروکسیل، متیل و حلقه‌های تتراهیدروفوران است. این ساختار به آن امکان می‌دهد تا با یون‌هایی مانند  $K^+$  و  $Na^+$  کمپلکس‌های پایدار تشکیل داده و از طریق غشای فسفولیپیدی منتقل کند، که این فرآیند موجب اختلال در تعادل الکترولیتی سلول و مرگ باکتری می‌شود.<sup>۷</sup>

همچنین، ناراسین دارای یک زنجیره جانبی اتیل‌هگزیل است که آن را از سایر ترکیبات مشابه مانند مونسنین متمایز می‌سازد. این گروه جانبی بر روی ویژگی‌های فارماکوکینتیکی، حلالیت و توانایی اتصال به یون‌ها اثر می‌گذارد. ناراسین به شکل طبیعی به صورت مخلوطی از ایزومرهای استریو شیمیایی مختلف وجود دارد؛ اما ایزومر غالب آن از نظر بیولوژیکی فعال‌ترین فرم به‌شمار می‌رود. ساختار سه‌بعدی آن با کمک تکنیک‌های طیف‌سنجی مانند و بلورشناسی پرتو به خوبی تعیین شده است.<sup>۸</sup>

### نقش ضد میکروبی

ناراسین یک آنتی‌بیوتیک پلی‌اتر با منشأ طبیعی است که از گونه‌های باکتری استرپتومایسس اروفاسینس به‌دست می‌آید. این ترکیب در ابتدا برای استفاده در صنعت دام‌پزشکی توسعه یافت و به‌طور گسترده به‌عنوان افزودنی خوراکی در جیره طیور و دام برای بهبود عملکرد رشد و پیشگیری از کوکسیدیوز

مورد استفاده قرار می‌گیرد.<sup>۹</sup>

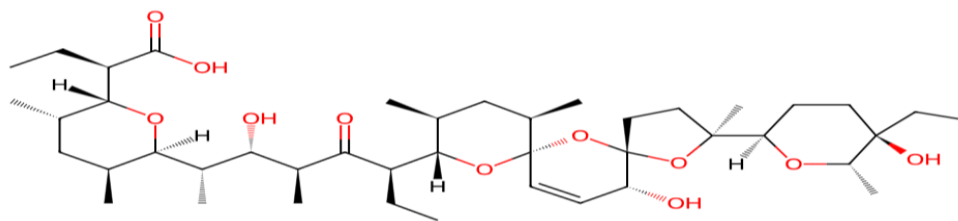
مکانیسم اصلی اثر ناراسین، القای انتقال یون‌های مونو و دی‌والانسی (نظیر  $K^+$  و  $Na^+$  و  $Ca^{2+}$ ) از طریق غشای سلولی می‌باشد که منجر به اختلال در گرادیان الکتروشیمیایی، اختلال در متابولیسم سلول و در نهایت مرگ باکتری می‌شود. به‌دلیل این مکانیسم خاص، ناراسین عمدتاً بر باکتری‌های گرم‌مثبت اثر دارد، هرچند در ترکیب با سایر عوامل می‌تواند دامنه‌ی اثر خود را گسترش دهد.<sup>۱۰</sup>

علاوه بر کاربردهای دامی، مطالعات اخیر به بررسی پتانسیل ناراسین در زمینه‌های درمانی انسانی از جمله فعالیت‌های ضدسرطانی، ضدبیوفیلم و ضدباکتری مقاوم به دارو پرداخته‌اند. به‌ویژه در ترکیب با نانوحامل‌ها، ناراسین می‌تواند به‌عنوان یک عامل ضدباکتریایی مؤثر علیه گونه‌های مقاوم مانند استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین عمل کند.<sup>۱۱</sup>

همچنین، ناراسین به‌دلیل نفوذپذیری بالا به غشای باکتریایی، گزینه‌ای مناسب برای طراحی سامانه‌های دارورسانی نانویی به‌شمار می‌رود. ترکیب آن با نانو‌ساختارهایی مانند نانوذرات سیلیکا می‌تواند موجب رهایش کنترل‌شده، افزایش پایداری زیستی و کاهش دوز مؤثر دارو گردد.<sup>۱۲</sup>

### کاربردهای بالینی و تحقیقاتی

ناراسین، یک آنتی‌بیوتیک یونفور پلی‌اتری حاصل از تخمیر گونه استرپتومایسس اروفاسینس، یکی از پرکاربردترین ترکیبات ضدباکتری در صنعت دام‌پزشکی، به‌ویژه در طیور، گاو و گوسفند است. این



شکل ۱: فرمول شیمیایی ناراسین.

زیست‌فراهمی و هدف‌گیری انتخابی، ایمنی استفاده از آن برای انسان فراهم گردد.

با وجود پتانسیل قابل توجه، هنوز استفاده مستقیم ناراسین در درمان‌های انسانی به تأیید رسمی نرسیده است و نیازمند مطالعات بیشتر در زمینه سمیت، فارماکوکینتیک و اثربخشی بالینی است. با این حال، مسیر توسعه کاربردهای انسانی این ترکیب، به‌ویژه در مقابله با باکتری‌های مقاوم، چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای را ترسیم می‌کند.<sup>۱۷</sup>

### ترکیبات سیلیکایی: ساختار و ویژگی‌ها

#### انواع ترکیبات سیلیکایی

نانوساختارهای سیلیکایی به دسته‌ای از مواد نانومتری بر پایه سیلیکون گفته می‌شود که بسته به روش سنتز، ساختار داخلی، مورفولوژی و میزان تخلخل، به انواع مختلفی تقسیم می‌شوند. این طبقه‌بندی نقش مهمی در تعیین خواص فیزیکی، شیمیایی و عملکردهای زیست‌پزشکی آن‌ها دارد.

نانوذرات سیلیکای غیرمزوحفره: این نوع نانوذرات دارای ساختاری متراکم و فاقد حفره‌های داخلی مشخص هستند. آن‌ها اغلب با روش سل - ژل یا استوبر سنتز می‌شوند و دارای اندازه قابل کنترل (معمولاً بین ۳۰۰-۵۰ نانومتر) و زیست‌سازگاری بالا هستند. از این نوع برای اصلاح سطح، حامل‌های هدفمند و سامانه‌های تصویربرداری استفاده می‌شود.<sup>۱۸</sup>

نانوذرات سیلیکای مزوحفره: این دسته از نانوساختارها دارای حفره‌های منظم با قطر بین ۲-۵۰ نانومتر هستند. وجود تخلخل بالا (تا  $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ ) و ساختار سازمان‌یافته باعث شده که MSNs به‌عنوان پلتفرم‌های پیشرفته برای دارورسانی، حمل آنتی‌بیوتیک، یا پپتیدهای ضدباکتری بسیار مورد توجه قرار گیرند. همچنین، این نانوذرات قابلیت عملکرد دوگانه در هم‌زمانی تشخیص و درمان بیماری‌ها را دارند.<sup>۱۹,۲۰</sup>

نانوذرات سیلیکای هسته - پوسته: این نوع شامل

ترکیب عمدتاً برای پیشگیری و کنترل بیماری‌های انگلی مانند کوکسیدیوز و بهبود بازده رشد و تغذیه مورد استفاده قرار می‌گیرد.<sup>۱۳</sup>

#### کاربردهای دامپزشکی

در حال حاضر، ناراسین به‌عنوان افزودنی خوراکی در جیره غذایی دام استفاده می‌شود و عملکرد آن از طریق کاهش رقابت متابولیک باکتری‌های گرم‌مثبت در روده و همچنین پیشگیری از عفونت‌های کوکسیدیایی ناشی از انگل تک یاخته آیمیریا در طیور محقق می‌شود. در مطالعات متعددی، ناراسین موجب کاهش نرخ مرگ‌ومیر، افزایش وزن‌گیری، بهبود ضریب تبدیل غذایی و کاهش انتشار پاتوژن‌های زئونوز از دام به انسان شده است.<sup>۱۴</sup>

همچنین، ناراسین در ترکیب با دیگر پلی‌اترها مانند سالینومایسین یا مونسین برای افزایش اثربخشی در کنترل همزمان باکتری‌ها و انگل‌ها مورد استفاده قرار گرفته است.<sup>۱۵</sup>

#### پتانسیل کاربرد در پزشکی انسانی

با وجود محدودیت‌های قانونی در استفاده انسانی، شواهد علمی اخیر نشان می‌دهد که ناراسین دارای پتانسیل بالایی در درمان عفونت‌های باکتریایی مقاوم، عفونت‌های پوستی و حتی سرطان‌ها است.

فعالیت علیه باکتری‌های مقاوم: مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که ناراسین قادر است رشد استافیلوکوکوس مقاوم به متی‌سیلین را مهار کند و همچنین می‌تواند باعث تخریب بیوفیلم‌های مقاوم شود.<sup>۱۰</sup>

خاصیت ضدسرطانی: در مطالعات پیش‌بالینی، ناراسین نشان داده که می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ مربوط به بقای سلول‌های سرطانی را مهار کند و آپوپتوز را در سلول‌های توموری القا نماید.<sup>۱۶</sup>

امکان استفاده ترکیبی با نانوحامل‌ها: استفاده از ناراسین در ترکیب با نانوذرات (نظیر نانوذرات سیلیکا یا لیپوزوم‌ها) در حال بررسی است تا با افزایش

حامل دارو، بلکه به صورت مستقیم به عنوان عامل ضدباکتریایی نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند. مکانیسم‌های اصلی فعالیت آنتی‌باکتریال آن‌ها شامل موارد زیر است:

تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS): نانوذرات سیلیکا می‌توانند به‌ویژه در شرایط اصلاح سطح یا ترکیب با فلزاتی مانند نقره یا مس، موجب القای استرس اکسیداتیو در باکتری‌ها شوند که در نهایت منجر به آسیب به DNA، پروتئین‌ها و غشای سلولی باکتری می‌گردد.<sup>۲۶</sup>

اختلال در غشای سلولی باکتری: به دلیل بار سطحی منفی و خصوصیات نانوذرات، تعاملات الکترواستاتیک بین سیلیکا و غشای باکتری می‌تواند موجب افزایش نفوذپذیری غشا و لیز سلولی شود.<sup>۲۶</sup>

رهایش کنترل شده داروهای ضدباکتریایی: نانوذرات سیلیکا قابلیت بارگیری آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر وانکومایسین، سیپروفلوکساسین و ناراسین را دارند و با رهایش کنترل شده، موجب افزایش غلظت موضعی دارو در محل عفونت و کاهش عوارض سیستمیک می‌شوند.<sup>۲۶</sup> نفوذ به بیوفیلم باکتریایی: ساختار نانوذرات سیلیکا به آن‌ها اجازه می‌دهد تا به راحتی درون ماتریکس بیوفیلم نفوذ کرده و اثر دارو را به صورت هدفمند اعمال کنند، که این ویژگی در درمان عفونت‌های مزمن بسیار حائز اهمیت است.<sup>۲۸</sup>

علاوه بر موارد فوق، نانوذرات سیلیکا در درمان بیماری‌های پوستی، زخم‌های عفونی و التهابی نیز کاربرد فزاینده‌ای یافته‌اند. نتایج مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که استفاده از این نانوذرات به صورت مجزا یا در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند در برابر باکتری‌های مقاوم نظیر استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سودوموناس مؤثر باشد.<sup>۲۹</sup>

نانوساختارهای سیلیکایی به عنوان یکی از مهم‌ترین و پرکاربردترین نانومواد در حوزه‌های زیست‌پزشکی، دارورسانی و مهندسی بافت شناخته می‌شوند. این

ساختارهایی است که یک هسته مرکزی (مثلاً طلا، نقره یا مگنتیت) توسط لایه‌ای از سیلیکا پوشیده شده است. این لایه می‌تواند نقش حفاظت، بهبود پایداری، یا کاهش سمیت را ایفا کند. کاربردهای آن در رهاسازی هدفمند دارو، تصویربرداری پزشکی و فتوترایی است.<sup>۲۱</sup>

نانوذرات سیلیکایی توخالی: در این نانوذرات، فضای داخلی توخالی ایجاد می‌شود که می‌تواند برای بارگذاری حجم بالای دارو یا ترکیبات فعال به کار رود. این ساختارها با کاهش جرم و افزایش ظرفیت بارگذاری، عملکرد درمانی را بهبود می‌بخشند.<sup>۲۲</sup>

نانولوله‌ها و نانومیله‌های سیلیکایی: این ساختارها که اغلب از سیلیکاهای مزوحفره ساخته می‌شوند، دارای شکل‌های غیرکروی با نسبت طول به قطر بالا هستند و می‌توانند مسیر انتشار دارو را جهت‌دار و زمان‌دار کنند. برخی از این ساختارها برای هدف‌گیری سلولی و نفوذ بهتر به بافت‌های عمیق طراحی شده‌اند.<sup>۲۳</sup>

نانوساختارهای سیلیکایی عامل‌دار شده: از طریق اصلاح سطح با لیگاندها، پلیمرهای زیست‌سازگار، پپتیدها یا عوامل هدف‌گیر، می‌توان عملکردهای خاص مانند هدایت به سلول‌های باکتریایی، افزایش نفوذپذیری یا کاهش سمیت غیراختصاصی را فراهم کرد. این نوع ساختارها در کاربردهای ضدباکتریایی بسیار نویدبخش هستند.<sup>۲۴</sup>

### ویژگی‌های فیزیکو شیمیایی

نانوساختارهای سیلیکایی، به‌ویژه نانوذرات سیلیکا و نانوذرات مزوپور سیلیکا، به دلیل خواص فیزیکوشیمیایی ویژه، به عنوان یکی از پرکاربردترین نانوحامل‌ها در زیست‌پزشکی شناخته شده‌اند. این نانوساختارها دارای سطح ویژه بالا، تخلخل زیاد، زیست‌سازگاری مطلوب و قابلیت اصلاح سطح برای هدف‌گیری اختصاصی هستند.<sup>۲۵</sup>

در سال‌های اخیر، نانوذرات سیلیکا نه تنها به عنوان

نانوذرات به دلیل زیست‌سازگاری، پایداری شیمیایی، قابلیت اصلاح سطح و کنترل اندازه و تخلخل، توجه زیادی را در طراحی سامانه‌های هوشمند برای کاربردهای درمانی و ضدباکتریایی به خود جلب کرده‌اند.<sup>۳۰</sup>

#### طراحی و سنتز

روش‌های سنتز نانوساختارهای سیلیکایی بسته به نوع ساختار موردنظر (جامد، مزوپور، کروی، میله‌ای و ...) شامل تکنیک‌های سل - ژل و هم‌رسوبی و قالب‌گیری نرم می‌شوند. در طراحی این نانوذرات، ویژگی‌هایی نظیر اندازه (معمولاً ۲۰۰-۵۰ نانومتر)، سطح ویژه بالا (بیش از  $500 \text{ m}^2/\text{g}$ )، تخلخل قابل تنظیم و امکان بارگذاری دارو یا مولکول‌های زیستی در ساختار، مدنظر قرار می‌گیرد.<sup>۱۹</sup>

نوع پرکاربرد این دسته، نانوذرات سیلیکای مزوپور هستند که به دلیل وجود حفره‌های منظم (قطر ۲-۵۰ نانومتر) و سطح بالا، گزینه‌ای بسیار مناسب برای بارگذاری عوامل آنتی‌بیوتیکی محسوب می‌شوند.<sup>۲۴</sup>

#### خواص عملکردی

نانوساختارهای سیلیکایی دارای چند ویژگی کلیدی هستند که عملکرد ضدباکتریایی آن‌ها را تقویت می‌کند:

قابلیت عملکرد به‌عنوان حامل: این نانوذرات می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌ها یا عوامل ضد میکروبی (مانند ناراسین، سیپروفلوکساسین و نقره) را به‌صورت کنترل‌شده آزادسازی کنند و پایداری آن‌ها را افزایش دهند.<sup>۳۱</sup>

امکان اصلاح سطح: با اصلاح سطح این ذرات با پلیمرهای زیست‌سازگار، لیگاندهای هدف‌گیر یا ترکیبات آنتی‌میکروبیال، می‌توان اختصاصیت هدف‌گیری به سلول‌های باکتریایی یا مناطق عفونی را افزایش داد.<sup>۳۲</sup>

اثر هم‌افزایی با ترکیبات ضدباکتری: حضور نانوذرات سیلیکا می‌تواند سبب افزایش نفوذ ترکیبات

آنتی‌بیوتیکی از طریق غشای باکتری شود، به‌ویژه در برابر باکتری‌های مقاوم و تشکیل بیوفیلم.<sup>۳۳</sup>

#### کاربردهای عملکردی

عملکرد نانوساختارهای سیلیکایی به‌ویژه در حوزه درمان عفونت‌های پوستی، زخم‌های عفونی و سطوح ایمپلنت‌ها مورد توجه قرار گرفته است. در طراحی‌های نوین، نانوذرات سیلیکا به‌عنوان بستر آزادسازی آهسته ترکیبات ضدباکتری، مانند ناراسین یا پپتیدهای آنتی‌میکروبیال عمل کرده‌اند و موجب کاهش رشد باکتری‌های مقاوم مانند *Staphylococcus aureus* و *Pseudomonas aeruginosa* شده‌اند.<sup>۳۴</sup>

#### ویژگی‌های فیزیکی - شیمیایی

عملکرد ضدباکتریایی نانوساختارهای سیلیکایی به شدت تحت تأثیر ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی آن‌ها قرار دارد. این ویژگی‌ها نه تنها بر میزان جذب باکتری و نفوذپذیری نانوذرات تأثیر می‌گذارند، بلکه نقش مهمی در آزادسازی کنترل‌شده ترکیبات ضدباکتری، تعامل با دیواره سلولی میکروارگانیسم‌ها و تشکیل بیوفیلم ایفا می‌کنند.

اندازه ذره: اندازه نانوذرات سیلیکایی تأثیر مستقیمی بر نفوذ آن‌ها به داخل سلول‌های باکتریایی یا بیوفیلم‌ها دارد. نانوذرات کوچک‌تر (بین ۱۰۰-۵۰ نانومتر) قابلیت بیشتری برای نفوذ به لایه‌های خارجی بیوفیلم و غشای سلولی دارند. همچنین، ذرات کوچک‌تر با افزایش نسبت سطح به حجم، ظرفیت بالاتری برای حمل و آزادسازی عوامل ضدباکتریایی فراهم می‌کنند.<sup>۳۵</sup>

شکل و مورفولوژی: شکل ذرات (کروی، میله‌ای، توخالی یا هسته - پوسته) می‌تواند تعیین‌کننده مسیرهای تعامل با سلول‌های باکتریایی باشد. برای مثال، نانوذرات میله‌ای نسبت به ذرات کروی زمان تماس طولانی‌تری با دیواره باکتری ایجاد می‌کنند و در نتیجه اثربخشی ضدباکتریایی بالاتری دارند.<sup>۳۳</sup>

تخلخل و سطح ویژه: نانوساختارهای مزوحفره

تبدیل کرده است.

قابلیت بارگذاری آنتی‌بیوتیک: نانوذرات سیلیکایی مزوحفره به دلیل سطح ویژه بالا (تا ۱۰۰۰ متر مربع بر گرم) و ساختار منافذ منظم، قابلیت بارگذاری آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نظیر ناراسین، وانکومايسين، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین را دارند. این بارگذاری می‌تواند به روش‌های فیزیکی (جذب داخل منافذ) یا شیمیایی (اتصال کووالانسی به سطح) صورت گیرد.<sup>۳۸</sup>

رهایش کنترل‌شده و هدفمند: با اصلاح سطح نانوذرات به وسیله پلیمرهای حساس به pH، دما یا آنزیم، می‌توان آزادسازی دارو را در محل دقیق عفونت تنظیم کرد. این قابلیت در درمان عفونت‌های پوستی بسیار مهم است؛ زیرا اغلب ناحیه عفونت دارای pH اسیدی و فعالیت آنزیمی بالا است. به‌طور مثال، در حضور آنزیم‌های باکتریایی نظیر لیپاز، پوشش پلیمری شکسته شده و دارو آزاد می‌شود.<sup>۳۹،۴۰</sup>

هدف‌گیری اختصاصی باکتری‌ها: با عامل‌دار کردن سطح نانوساختارهای سیلیکایی با مولکول‌هایی نظیر پپتیدهای ضدباکتری، آنتی‌بادی‌ها یا لیگاندهای اختصاصی گیرنده‌های سطحی باکتری، می‌توان دارورسانی را به سمت باکتری خاص هدایت کرد. این هدف‌گیری موجب افزایش اثربخشی و کاهش سمیت غیراختصاصی به سلول‌های میزبان می‌شود.<sup>۴۱</sup>

نفوذ به بیوفیلم‌های باکتریایی: یکی از چالش‌های اصلی در درمان عفونت‌های مزمن، نفوذ به بیوفیلم‌های باکتریایی است. نانوساختارهای سیلیکایی، به‌ویژه در ابعاد کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر و با بار سطحی مناسب، توانایی نفوذ به ماتریکس بیوفیلم را دارند و می‌توانند دارو را به داخل باکتری‌های محصور در بیوفیلم منتقل کنند.<sup>۴۲</sup>

کاهش دوز مصرفی و افزایش اثربخشی: استفاده از سیستم‌های دارورسانی نانویی می‌تواند منجر به کاهش دوز مصرفی آنتی‌بیوتیک‌ها، کاهش بروز مقاومت دارویی و افزایش پایداری دارو در محیط زیستی شود.

سیلیکایی با سطح ویژه بالا (تا ۱۰۰۰ m<sup>2</sup>/g) و اندازه منافذ قابل تنظیم (معمولاً ۱۰-۲۰ نانومتر)، ظرفیت بارگذاری بالایی برای ترکیبات آنتی‌بیوتیکی مانند ناراسین دارند. این ویژگی‌ها باعث می‌شوند آزادسازی دارو به‌صورت آهسته و کنترل‌شده صورت گیرد که برای مقابله با باکتری‌های مقاوم بسیار مؤثر است.<sup>۳۸</sup>

بار سطحی: بار سطحی نانوذرات سیلیکایی (معمولاً منفی در شرایط فیزیولوژیک) تعیین‌کننده تعامل با غشای سلولی باکتری‌هاست. با اصلاح سطح و افزودن گروه‌های آمینی یا کاتیونی، می‌توان نانوذرات را به سمت باکتری‌های گرم منفی یا گرم مثبت هدایت کرد؛ زیرا سطح سلول‌های باکتری معمولاً دارای بار منفی است.<sup>۳۶</sup>

اصلاح سطح و عامل‌دار کردن: اصلاح سطح نانوذرات با پلیمرهای زیست‌سازگار، پپتیدهای آنتی‌میکروبیال یا لیگاندهای هدف‌گیر می‌تواند موجب افزایش انتخاب‌پذیری، کاهش سمیت غیراختصاصی و ارتقای جذب توسط باکتری‌ها یا بافت هدف شود. این اصلاحات می‌توانند باعث فعال‌سازی مکانیسم‌هایی مانند رهایش pH وابسته یا حرارتی شوند.<sup>۳۷</sup>

هیدروفیلیسیت و آبدوستی: سطح سیلیکایی خالص به‌طور طبیعی آبدوست است که موجب پراکندگی مناسب در محیط‌های آبی و زیستی می‌شود. این ویژگی با افزایش پایداری در محیط زیستی و کاهش تجمع ذرات، به اثربخشی ضدباکتریایی کمک می‌کند.<sup>۱۹</sup>

#### نقش در حمل دارو یا اثر ضد میکروبی

نانوذرات سیلیکایی، به‌ویژه انواع مزوحفره آن‌ها، به‌عنوان یکی از کارآمدترین حامل‌های نانویی برای دارورسانی هدفمند در درمان عفونت‌های باکتریایی شناخته شده‌اند. طراحی سطحی قابل تنظیم، ظرفیت بالای بارگذاری دارو، زیست‌سازگاری مناسب و امکان عملکرد هوشمند آن‌ها را به ابزارهایی توانمند برای غلبه بر محدودیت‌های درمان‌های رایج آنتی‌بیوتیکی

در مطالعات، نانوذرات سیلیکایی بارگذاری شده با آنتی‌بیوتیک‌ها توانسته‌اند بقای باکتری‌ها را تا بیش از ۹۰٪ کاهش دهند.<sup>۴۳</sup>

### مکانیسم‌های اثر ناراسین بر باکتری‌های پوستی

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ناراسین به‌ویژه بر روی باکتری‌های گرم‌مثبت مانند استافیلوکوکوس و استرپتوکوک پیوژنز دارای فعالیت ضدباکتریایی مستقیم است. در مطالعه‌ای که توسط Wang و همکاران انجام شد، ناراسین توانست رشد استافیلوکوکوس را با MIC در محدوده ۱-۲  $\mu\text{g/mL}$  مهار کند و اثر هم‌افزایی آن با تتراسایکلین نیز به اثبات رسید.<sup>۴۴</sup>

از سوی دیگر، نانوذرات سیلیکایی، به‌ویژه وقتی عامل دار یا ترکیب شده با فلزاتی مانند نقره یا روی باشند، در برابر باکتری‌های گرم منفی مقاومی مانند سودوموناس نیز اثربخش ظاهر شده‌اند. Paris و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که نانوساختارهای مزوحفره سیلیکایی بارگذاری شده با دارو توانستند بار میکروبی استافیلوکوکوس را به میزان بیش از ۹۰٪ در شرایط *in vitro* کاهش دهند.<sup>۴۵</sup>

همچنین در مطالعه‌ای توسط Izadi و همکاران کاربرد موضعی نانوذرات سیلیکایی در مدل زخم پوست حیوانی آلوده به استرپتوکوک پیوژنز موجب کاهش قابل توجه التهاب، پاکسازی باکتری و بهبود روند ترمیم زخم شد.<sup>۲</sup>

### مسیرهای سلولی و مولکولی هدف

ناراسین یکی از اعضای خانواده پلی‌اترها یونوفور است که با توانایی منحصر به فرد خود در انتقال انتخابی یون‌ها از طریق غشای لیپیدی سلول‌های زنده، به‌عنوان یک عامل ضدباکتریایی مؤثر شناخته می‌شود. این آنتی‌بیوتیک عمدتاً علیه باکتری‌های گرم مثبت فعال است و مکانیسم عملکرد آن با سایر آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم که به مسیرهایی مانند سنتز دیواره سلولی یا مهار ریبوزوم‌ها متکی هستند، متفاوت است.<sup>۸</sup>

ناراسین به‌عنوان یک یونوفور مونوالانسی، از طریق تشکیل کمپلکس‌های برگشت‌پذیر با یون‌های مثبت مانند  $\text{Na}^+$  و  $\text{K}^+$ ، این یون‌ها را از طریق دو لایه فسفولیپیدی غشای سلولی انتقال می‌دهد. ورود غیرطبیعی یون‌ها به درون سیتوپلاسم یا خروج کنترل نشده آن‌ها، موجب اختلال در تعادل الکترولیتی، تخریب گرادیان پروتون و فروپاشی پتانسیل غشایی می‌شود. در نتیجه، عملکرد آنزیم‌های وابسته به انرژی، سنتز و انتقال فعال مواد مختل شده و سلول باکتریایی دچار مرگ اسموتیک یا آپوپتوزیس می‌شود.<sup>۴۶ و ۴۷</sup>

این ویژگی ناراسین، آن را به ابزاری قدرتمند برای مقابله با سویه‌های مقاوم به دارو تبدیل کرده است. به‌ویژه، برخلاف آنتی‌بیوتیک‌هایی که هدف آن‌ها پروتئین‌ها یا آنزیم‌های خاص است، یونوفورها مانند ناراسین هدف ساختاری غیرپروتئینی (غشای سلولی) دارند که احتمال بروز مقاومت دارویی را کاهش می‌دهد.<sup>۴۷</sup>

ناراسین همچنین به‌دلیل توانایی نفوذ بالا به بافت‌ها، پایداری در برابر آنزیم‌های گوارشی و خاصیت لیپوفیلیک، دارای مزایای دارورسانی فراوانی است. در مطالعات اخیر، ترکیب ناراسین با نانوحامل‌هایی مانند نانوذرات سیلیکا یا نقره، باعث افزایش اثربخشی، کاهش دوز موردنیاز و تقویت نفوذ به بیوفیلیم‌های باکتریایی شده است.<sup>۱۰</sup>

### اثر بر رشد و تکثیر باکتری

ناراسین به‌عنوان یک آنتی‌بیوتیک یونوفور، از نظر مکانیسم عملکرد با بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های رایج متفاوت است. در حالی که آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین و وانکومایسین با مهار سنتز دیواره سلولی و آزیترومایسین یا تتراسایکلین با مهار سنتز پروتئین عمل می‌کنند، ناراسین با اختلال در تعادل یونی غشا و ایجاد اختلال در گرادیان الکترولیتی باعث مرگ سلول باکتری می‌شود.<sup>۸</sup>

مطالعات نشان داده‌اند که ناراسین، به‌ویژه در برابر

مرگ باکتری‌ها می‌شود.<sup>۴۲</sup>

کاهش سمیت غیراختصاصی و مقاومت دارویی: هدف‌گیری موضعی ناراسین از طریق سیستم نانوحامل موجب کاهش اثرات جانبی سیستمیک و احتمال بروز مقاومت دارویی در باکتری‌ها می‌شود؛ زیرا از مصرف دوزهای بالای آزاد جلوگیری می‌کند.<sup>۴۹</sup>

### تخریب دیواره سلولی

یکی از مکانیسم‌های اصلی در عملکرد ضدباکتریایی ناراسین و نانوساختارهای سیلیکایی، اختلال در ساختار و عملکرد غشای سلولی باکتری‌ها است. ناراسین به‌عنوان یک یونوفور باکتریایی، از طریق انتقال انتخابی یون‌های کاتیونی (مانند  $K^+$  و  $Na^+$ ) از عرض غشا، موجب برهم‌خوردن پتانسیل الکتروشیمیایی و در نهایت مرگ سلول می‌شود.<sup>۸</sup>

از سوی دیگر، نانوذرات سیلیکایی، به‌ویژه در اندازه‌های نانومتری، می‌توانند مستقیماً با سطح غشای باکتری‌ها تماس یافته و باعث تخریب فیزیکی دیواره سلولی و افزایش نفوذپذیری غشا شوند. این آسیب به غشا موجب نشت محتویات سلولی (مانند پروتئین‌ها و اختلال در عملکردهای حیاتی باکتری می‌شود.<sup>۲۸</sup>

ترکیب ناراسین با نانوساختارهای سیلیکایی می‌تواند این اثر را تقویت کند و موجب تشدید نفوذ دارو، تخریب هم‌زمان غشا و مرگ سریع‌تر باکتری شود، به‌ویژه در برابر سویه‌های مقاوم به دارو.<sup>۵۰</sup>

### تولید گونه‌های فعال اکسیژن و برهم‌کنش با DNA یا آنزیم‌ها

یکی از مکانیسم‌های شناخته‌شده در اثرات ضدباکتریایی نانوساختارهای سیلیکایی، تحریک تولید گونه‌های اکسیژن فعال در محیط میکروبی است. نانوذرات سیلیکای عامل‌دار شده یا دوپ‌شده با فلزات نظیر  $Cu$  و  $Zn$ ،  $Ag$  می‌توانند در تماس با سلول‌های باکتری، تولید اکسیژن فعال‌هایی مانند سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل را افزایش دهند. این اکسیژن‌های فعال‌ها با تخریب

باکتری‌های گرم مثبت مانند استافیلوکوکوس، در مقایسه با برخی آنتی‌بیوتیک‌های رایج، دارای MIC پایین‌تر و اثر سریع‌تر است. ترکیب ناراسین با نانوساختارهای سیلیکایی نیز می‌تواند موجب افزایش پایداری، کاهش دوز مؤثر و بهبود نفوذ به بیوفیلیم‌ها در مقایسه با فرم آزاد داروهای معمول شود.<sup>۴۵</sup>

به‌طور مثال، در مطالعه‌ای MIC ناراسین علیه استافیلوکوکوس برابر با  $1 \mu\text{g/mL}$  گزارش شد، در حالی که برای اریترومیسین این مقدار حدود  $4 \mu\text{g/mL}$  بود.<sup>۴۸</sup>

### مکانیسم‌های اثر ترکیبات سیلیکایی بر باکتری‌های پوستی

ترکیب ناراسین، یک آنتی‌بیوتیک یونوفور با نانوساختارهای سیلیکایی، یک رویکرد نوین برای افزایش اثربخشی درمان عفونت‌های باکتریایی، به‌ویژه در برابر سویه‌های مقاوم، فراهم می‌کند. این ترکیب از چندین مکانیسم هم‌افزا بهره‌مند است:

افزایش نفوذپذیری غشای باکتری: ناراسین به‌عنوان یک یونوفور، با ایجاد کانال برای یون‌های  $Na^+$  و  $K^+$  باعث برهم‌زدن تعادل یونی غشا می‌شود. این اختلال در پتانسیل غشایی، متابولیسم باکتری را مختل کرده و منجر به مرگ سلولی می‌شود.<sup>۸</sup>

رهایش کنترل‌شده از نانوذرات سیلیکایی: بارگذاری ناراسین در منافذ نانوذرات مزوحفره سیلیکا، آزادسازی آهسته و هدفمند آن را در ناحیه عفونی امکان‌پذیر می‌سازد. این رهایش کنترل‌شده موجب حفظ غلظت مؤثر دارو در محل عفونت برای مدت طولانی‌تر می‌شود.<sup>۳۸</sup>

تقویت عملکرد در محیط بیوفیلیم: درحالی‌که باکتری‌های درون بیوفیلیم مقاومت بیشتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها دارند، نانوذرات سیلیکایی قادر به نفوذ به ماتریکس بیوفیلیم هستند و داروی ناراسین را مستقیماً به باکتری‌های محصور می‌رسانند. این مکانیسم ترکیبی موجب تخریب ساختار بیوفیلیم و

مقاومت دارویی در باکتری‌ها می‌شود؛ زیرا از مصرف دوزهای بالای آزاد جلوگیری می‌کند.<sup>۴۹</sup>

### هم‌افزایی دارویی

ترکیب ناراسین با نانوساختارهای سیلیکایی می‌تواند موجب افزایش قابل توجه کارایی ضدباکتریایی از طریق مکانیسم‌های هم‌افزا شود. در این ترکیب، ناراسین با عملکرد یونوفوری خود، تعادل یونی غشای باکتری را مختل می‌کند و از سوی دیگر، نانوذرات سیلیکای مزوحفره با نفوذ به بیوفیلیم‌ها و رهایش هدفمند دارو، اثربخشی آن را افزایش می‌دهند.

این اثرات هم‌افزا در چند سطح مشاهده می‌شوند: رهایش کنترل‌شده و پایدار ناراسین: از نانوذرات، باعث افزایش زمان تماس دارو با باکتری شده و تأثیر آن را تقویت می‌کند.

افزایش نفوذ به بیوفیلیم‌ها و سلول‌های باکتریایی: به کمک نانوذرات، باعث می‌شود ناراسین بتواند به باکتری‌هایی برسد که به‌طور معمول در برابر آن مقاوم هستند.

کاهش دوز مؤثر دارو: در مطالعات آزمایشگاهی، ترکیب ناراسین با نانوحامل‌ها باعث کاهش حداقل غلظت مهارکننده شده است که نشان‌دهنده اثربخشی بیشتر با دوز پایین‌تر است.<sup>۵۳ و ۵۴</sup>

### بررسی آزمایشگاهی یا بالینی

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ناراسین به‌ویژه بر روی باکتری‌های گرم‌مثبت مانند استافیلوکوکوس و استرپتوکوک پیوژنز دارای فعالیت ضدباکتریایی مستقیم است. در مطالعه‌ای که توسط Wang و همکاران انجام شد، ناراسین توانست رشد استافیلوکوکوس را با MIC در محدوده ۱-۲ µg/mL مهار کند و اثر هم‌افزایی آن با تتراسایکلین نیز به اثبات رسید.<sup>۵۷</sup>

از سوی دیگر، نانوذرات سیلیکایی، به‌ویژه وقتی عامل دار یا ترکیب شده با فلزاتی مانند نقره یا روی باشند، در برابر باکتری‌های گرم منفی مقاومی مانند

غشای سلولی، اکسیداسیون پروتئین‌ها و آسیب به DNA، منجر به مرگ باکتری می‌شوند.<sup>۵۱</sup>

در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند ناراسین، این استرس اکسیداتیو می‌تواند اثر هم‌افزای کشنده‌ای ایجاد کند؛ زیرا ناراسین تعادل یونی و پتانسیل غشای باکتری را تضعیف کرده و باکتری را نسبت به اکسیژن فعال حساس‌تر می‌سازد.<sup>۲۰ و ۵۲</sup>

### اثرات ترکیبی ناراسین و ترکیبات سیلیکایی

ترکیب ناراسین، یک آنتی‌بیوتیک یونوفور با نانوساختارهای سیلیکایی، یک رویکرد نوین برای افزایش اثربخشی درمان عفونت‌های باکتریایی، به‌ویژه در برابر سویه‌های مقاوم، فراهم می‌کند. این ترکیب از چندین مکانیسم هم‌افزا بهره‌مند است:

افزایش نفوذپذیری غشای باکتری: ناراسین به‌عنوان یک یونوفور، با ایجاد کانال برای یون‌های  $K^+$  و  $Na^+$  باعث برهم‌زدن تعادل یونی غشا می‌شود. این اختلال در پتانسیل غشایی، متابولیسم باکتری را مختل کرده و منجر به مرگ سلولی می‌شود.<sup>۸</sup>

رهایش کنترل‌شده از نانوذرات سیلیکایی: بارگذاری ناراسین در منافذ نانوذرات مزوحفره سیلیکا، آزادسازی آهسته و هدفمند آن را در ناحیه عفونی امکان‌پذیر می‌سازد. این رهایش کنترل‌شده موجب حفظ غلظت مؤثر دارو در محل عفونت برای مدت طولانی‌تر می‌شود.<sup>۳۸</sup>

تقویت عملکرد در محیط بیوفیلیم: درحالی‌که باکتری‌های درون بیوفیلیم مقاومت بیشتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها دارند، نانوذرات سیلیکایی قادر به نفوذ به ماتریکس بیوفیلیم هستند و داروی ناراسین را مستقیماً به باکتری‌های محصور می‌رسانند. این مکانیسم ترکیبی موجب تخریب ساختار بیوفیلیم و مرگ باکتری‌ها می‌شود.<sup>۴۲</sup>

کاهش سمیت غیراختصاصی و مقاومت دارویی: هدف‌گیری موضعی ناراسین از طریق سیستم نانوحامل موجب کاهش اثرات جانبی سیستمیک و احتمال بروز

ناراسین می‌تواند سمیت سیستمیک دارو را کاهش دهد؛ زیرا رهایش آهسته و هدفمند دارو در محیط عفونی انجام می‌گیرد. در مطالعات *in vitro* نانوذرات سیلیکای مزوحفره بارگذاری شده با ناراسین، سمیت سلولی پایینی روی سلول‌های پوستی فیبروبلاست انسانی نشان داده‌اند.<sup>۳۸</sup>

از نظر زیست‌توزیع، نانوساختارهای سیلیکایی بسته به اندازه، سطح و پوشش‌دهی، می‌توانند در بافت‌های التهابی یا عفونی تجمع انتخابی داشته باشند و از برداشت سریع توسط سیستم رتیکولواندراتیلی جلوگیری کنند.<sup>۳۰</sup>

علاوه‌براین، این سامانه‌ها توانایی رهایش کنترل‌شده دارو در پاسخ به pH محیط (مثلاً pH پایین ناحیه عفونت یا زخم) را دارند که می‌تواند اثربخشی موضعی ناراسین را افزایش داده و عوارض جانبی سیستمیک را به حداقل برساند.<sup>۴۵</sup>

### فرصت‌های نوآورانه در درمان بیماری‌های پوستی با عوامل نوین

نانوساختارهای سیلیکایی بارگذاری شده با ناراسین، به دلیل ویژگی‌های رهایش کنترل‌شده و فعالیت ضدباکتریایی قوی، پتانسیل بالایی برای کاربرد در پانسمان‌های ضدعفونی‌کننده زخم و ژل‌های موضعی پوستی دارند. این ترکیبات می‌توانند با فراهم کردن اثربخشی طولانی‌مدت و کاهش دفعات تعویض پانسمان، روند بهبود زخم‌های عفونی را تسریع کنند و از عفونت‌های ثانویه جلوگیری نمایند. همچنین، استفاده از نانوذرات سیلیکایی در ژل‌های پوستی به افزایش نفوذ دارو و حفظ رطوبت محیط زخم کمک می‌کند.<sup>۲۵۵</sup>

### نتیجه‌گیری

ترکیب ناراسین با نانوساختارهای سیلیکایی به‌عنوان یک رویکرد نوین در مقابله با باکتری‌های

سودوموناس نیز اثربخش ظاهر شده‌اند. Paris و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که نانوساختارهای مزوحفره سیلیکایی بارگذاری شده با دارو توانستند بار میکروبی استافیلوکوکوس را به میزان بیش از ۹۰٪ در شرایط *in vitro* کاهش دهند.<sup>۴۵</sup>

همچنین در مطالعه‌ای توسط Izadi و همکاران کاربرد موضعی نانوذرات سیلیکایی در مدل زخم پوست حیوانی آلوده به استرپتوکوک پیوژنز موجب کاهش قابل توجه التهاب، پاکسازی باکتری و بهبود روند ترمیم زخم شد.<sup>۲</sup>

### مزایا و محدودیت‌ها

مزایا: اگرچه ترکیب ناراسین با نانوساختارهای سیلیکایی پتانسیل بالایی برای مقابله با باکتری‌های مقاوم و درمان عفونت‌های پوستی نشان داده است؛ اما هنوز با چالش‌هایی همراه است. مهم‌ترین محدودیت‌ها شامل ایمنی سیستمیک ناراسین در انسان، احتمال سمیت نانوذرات در غلظت‌های بالا و نیاز به کنترل دقیق رهایش دارو در محیط‌های زیستی هستند.<sup>۲۸</sup>

محدودیت‌ها: از نظر مقررات، ناراسین عمدتاً برای کاربردهای دامپزشکی تأیید شده است و استفاده انسانی آن به دلیل نبود داده‌های کافی در زمینه فارماکوکینتیک و سمیت، محدود باقی مانده است.<sup>۵۹</sup>

### چالش‌ها و چشم‌انداز آینده

با این حال، آینده این ترکیب امیدوارکننده است. با پیشرفت در فناوری نانو، امکان توسعه نانوسامانه‌های هوشمند با قابلیت هدف‌گیری اختصاصی، پاسخ‌گویی به محیط و کاهش دوز مؤثر فراهم شده است. همچنین، مطالعات *in vivo* و کارآزمایی‌های بالینی آینده می‌توانند مسیر ترجمه این ترکیبات به کاربردهای انسانی را هموار کنند.

### موانع تحقیقاتی و صنعتی

استفاده از نانوساختارهای سیلیکایی برای بارگذاری

پژوهش‌های آتی باید بر توسعه نانوساختارهای هوشمند با قابلیت هدف‌گیری دقیق، افزایش پایداری و کاهش اثرات جانبی تمرکز کنند. همچنین، انجام مطالعات جامع *in vivo* و کارآزمایی‌های بالینی به منظور اثبات ایمنی و کارآمدی این ترکیبات در انسان ضروری است.

بیماری‌زای پوستی، به واسطه اثرات هم‌افزا، افزایش نفوذ دارو و کنترل رهایش، نویدبخش پیشرفت‌های قابل توجهی در درمان عفونت‌های مقاوم است. با وجود موفقیت‌های مطالعات آزمایشگاهی، هنوز چالش‌هایی مانند بررسی سمیت بلندمدت، اثربخشی بالینی و بهینه‌سازی سامانه‌های دارورسانی باقی‌مانده است.

## References

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *P t* 2015;40:277-83.
2. Sarkar S, Ekbal Kabir M, Kalita J, et al. Mesoporous silica nanoparticles: Drug delivery vehicles for antidiabetic molecules. *Chembiochem* 2023;24:e202200672.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-52.
4. Gilbert JA, Stephens B. Microbiology of the built environment. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:661-70.
5. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:616-87.
6. Nadeem SF, Gohar UF, Tahir SF, et al. Antimicrobial resistance: More than 70 years of war between humans and bacteria. *Crit Rev Microbiol* 2020;46:578-99.
7. Westley JW. Polyether antibiotics: Naturally occurring acid ionophores. 1st ed 1983.
8. Atta EM, Hegab KH, Abdelgawad AAM, et al. Synthesis, characterization and cytotoxic activity of naturally isolated naringin-metal complexes. *Saudi Pharm J* 2019;27:584-92.
9. Campbell WC. The chemotherapy of parasitic infections. *J Parasitol* 1986;72:45-61.
10. Pressman BC. Biological applications of ionophores. *Annu Rev Biochem* 1976;45:501-30.
11. Zhang Y, Qi D, Gao Y, et al. History of uses, phytochemistry, pharmacological activities, quality control and toxicity of the root of *Stephania tetrandra* s. Moore: A review. *J Ethnopharmacol* 2020;260:112995.
12. Jayalakshmi K, Veeraselvam M, Ramkumar P, et al. A review on antimicrobial resistance, diagnosis and an alternative approach. 2021;9:1058-71.
13. Chapman HD. Milestones in avian coccidiosis research: A review. *Poult Sci* 2014;93:501-11.
14. Allen PC, Fetterer RH. Recent advances in biology and immunobiology of eimeria species and in diagnosis and control of infection with these coccidian parasites of poultry. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:58-65.
15. McDougald LR, Seibert BP. Residual activity of anticoccidial drugs in chickens after withdrawal of medicated feeds. *Vet Parasitol* 1998;74:91-9.
16. Hosseinzadeh A, Poursoleiman F, Biregani AN, et al. Flavonoids target different molecules of autophagic and metastatic pathways in cancer cells. *Cancer Cell Int* 2023;23:114.
17. Kheiri S, Liu X, Thompson M. Nanoparticles at biointerfaces: Antibacterial activity and nanotoxicology. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2019;184:110550.

18. Stöber W, Fink A, Bohn E. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *Journal of Colloid and Interface Science* 1968;26:62-69.
19. Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, biocompatibility and drug delivery. *Advanced Materials* 2012;24:1504-34.
20. Slowing, II, Trewyn BG, Lin VS. Mesoporous silica nanoparticles for intracellular delivery of membrane-impermeable proteins. *J Am Chem Soc* 2007;129:8845-9.
21. Li W, Chen X. Gold nanoparticles for photoacoustic imaging. *Nanomedicine (Lond)* 2015;10:299-320.
22. Lu J, Liang M, Sherman S, et al. Mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy: Energy-dependent cellular uptake and delivery of paclitaxel to cancer cells. *Nanobiotechnology* 2007;3:89-95.
23. Zheng N, Li J, Xu C, et al. Mesoporous silica nanorods for improved oral drug absorption. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018;46:1132-40.
24. Mamaeva V, Rosenholm JM, Bate-Eya LT, et al. Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery systems for targeted inhibition of notch signaling in cancer. *Mol Ther* 2011;19:1538-46.
25. Stefanetti V, Passamonti F, Rampacci E. Antimicrobial strategies proposed for the treatment of *s. Pseudintermedius* and other dermato-pathogenic staphylococcus spp. In companion animals: A narrative review. *Veterinary Sciences [Internet]*. 2024; 11(7).
26. Li H, Chen X, Shen D, et al. Functionalized silica nanoparticles: Classification, synthetic approaches and recent advances in adsorption applications. *Nanoscale* 2021;13:15998-6016.
27. Wu S-H, Hung Y, Mou C-Y. Mesoporous silica nanoparticles as nanocarriers. *Chemical Communications* 2011;47:9972-85.
28. Slowing, II, Vivero-Escoto JL, Wu CW, et al. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1278-88.
29. Mosleh M, El-Sayyad G, Gobara M, et al. Synthesis, characterization, and gamma-irradiation of silica nanoparticles from white sand and their application as a hydrophobic antibacterial material. *BioNanoScience* 2025;15.
30. Slowing I, Trewyn B, Giri S, et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery and biosensing applications. *Advanced Functional Materials* 2007;17:1225-36.
31. He Q, Shi J. Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: Synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *J Mater Chem* 2011;21:5845-55.
32. Croissant JG, Zink JJ, Raehm L, et al. Two-photon-excited silica and organosilica nanoparticles for spatiotemporal cancer treatment. *Adv Healthc Mater* 2018;7:e1701248.
33. Li B, Liao Y, Su X, et al. Powering mesoporous silica nanoparticles into bioactive nanoplatforms for antibacterial therapies: Strategies and challenges. *J Nanobiotechnology* 2023;21:325.
34. Colilla M, Vallet-Regí M. Targeted stimuli-responsive mesoporous silica nanoparticles for bacterial infection treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21.
35. He Q, Zhang Z, Gao Y, et al. Intracellular localization and cytotoxicity of spherical mesoporous silica nano- and microparticles. *Small* 2009;5:2722-9.
36. Rosenholm JM, Meinander A, Peuhu E, et al. Targeting of porous hybrid silica nanoparticles to cancer cells. *ACS Nano* 2009;3:197-206.

37. Parvin N, Kumar V, Mandal TK, et al. Advancements in nanoporous materials for biomedical imaging and diagnostics. *J Funct Biomater* 2024;15.
38. Vallet-Regí M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew Chem Int Ed Engl* 2007;46:7548-58.
39. Yousefiasl S, Ghovvati M, Alibakhshi A, et al. Smart mesoporous silica nanoparticles in cancer: Diagnosis, treatment, immunogenicity, and clinical translation. *Small* 2025;21:e2408898.
40. Pang X, Xiao Q, Cheng Y, et al. Bacteria-responsive nanoliposomes as smart sonotheranostics for multidrug resistant bacterial infections. *ACS Nano* 2019;13:2427-38.
41. Wang Y, Zhao Q, Han N, et al. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomedicine* 2015;11:313-27.
42. Li B, Mao J, Wu J, et al. Nano-bio interactions: Biofilm-targeted antibacterial nanomaterials. *Small* 2024;20:e2306135.
43. Zhang L, Pornpattananangku D, Hu CM, et al. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Curr Med Chem* 2010;17:585-94.
44. Chan WY, Khazandi M, Hickey EE, et al. In vitro antimicrobial activity of seven adjuvants against common pathogens associated with canine otitis externa. *Vet Dermatol* 2019;30:133-e38.
45. Paris JL, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles for co-delivery of drugs and nucleic acids in oncology: A review. *Pharmaceutics* 2020;12.
46. Kumari S, Morrow MR, Booth V. Role of lipopolysaccharide in antimicrobial and cell penetrating peptide membrane interactions probed by deuterium nmr of whole cells. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2022:184053.
47. Plaizier JC, Danesh Mesgaran M, Derakhshani H, et al. Review: Enhancing gastrointestinal health in dairy cows. *Animal* 2018;12:s399-s418.
48. Zuo GY, Li Y, Wang T, et al. Synergistic antibacterial and antibiotic effects of bisbenzylisoquinoline alkaloids on clinical isolates of methicillin-resistant staphylococcus aureus (mrsa). *Molecules* 2011;16:9819-26.
49. Bharti C, Nagaich U, Pal AK, et al. Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review. *Int J Pharm Investig* 2015;5:124-33.
50. Khezerlou A, Alizadeh-Sani M, Azizi-Lalabadi M, et al. Nanoparticles and their antimicrobial properties against pathogens including bacteria, fungi, parasites and viruses. *Microb Pathog* 2018;123:505-26.
51. He Q, Zhang Z, Gao F, et al. In vivo biodistribution and urinary excretion of mesoporous silica nanoparticles: Effects of particle size and pegylation. *Small* 2011;7:271-80.
52. Li Z, Lu W, Jia S, et al. Design and application of conjugated polymer nanomaterials for detection and inactivation of pathogenic microbes. *ACS Appl Bio Mater* 2021;4:370-86.
53. Dube A, Nicolazzo JA, Larson I. Chitosan nanoparticles enhance the intestinal absorption of the green tea catechins (+)-catechin and (-)-epigallocatechin gallate. *Eur J Pharm Sci* 2010;41:219-25.
54. Zhu Y, Xu J, Wang Y, et al. Silver nanoparticles-decorated and mesoporous silica coated single-walled carbon nanotubes with an enhanced antibacterial activity for killing drug-resistant bacteria. *ACS Appl Mater Res* 2020;13:389-400.
55. Xiao L, Ni W, Zhao X, et al. A moisture balanced antibacterial dressing loaded with lysozyme possesses antibacterial activity and promotes wound healing. *Soft Matter* 2021;17.

# Therapeutic potential of narasin and silica nanocomposites against skin pathogens: a review

Faezeh Roshanbakht, MD<sup>1</sup>  
Nahid Hassanzadeh Nemati,  
PhD<sup>1\*</sup>  
Neda Attaran Kakhki, PhD<sup>2</sup>

1. Department of Biomedical Engineering, Faculty of Applied Medical Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
2. Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Applied Medical Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

Received: Apr 18, 2025  
Accepted: May 31, 2025  
Pages: 35-49

## Corresponding Author:

Nahid Hassanzadeh Nemati, PhD

Shohaday-e- Hesarak Blvd., Daneshgah Sq., Sattari Hiwghway, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran  
Email: hasanzadeh@srbiau.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare

Skin infections caused by pathogenic bacteria such as *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* have become a serious challenge in the field of antibacterial therapies, especially in the context of antibiotic resistance. In this regard, the simultaneous use of classical antibiotic combinations with advanced nanostructures is considered a novel and effective approach. Narasin, an ionophore antibiotic of natural origin, has a high potential in inhibiting bacterial growth due to its ability to disrupt cell membrane function and ion transport. On the other hand, silica nanostructures, especially mesoporous silica nanoparticles, play an important role in enhancing antibacterial activity due to their properties such as biocompatibility, drug loading capability, controlled release, and production of reactive oxygen species.

Recent studies have shown that the combination of narasin with silica nanostructures enhances the synergistic antibacterial effects, increases drug stability, and improves penetration into bacterial biofilms. This combination has also been effective in reducing the dosage and systemic toxicity. Despite promising results in laboratory and animal models, challenges such as the assessment of cytotoxicity, precise release control, and the need for extensive clinical studies remain.

In this article, while comprehensively reviewing the properties and functions of narasin and silica nanostructures, the mechanisms of their combined effects on skin pathogenic bacteria are discussed and future prospects in the development of nanobiotechnological therapies are reviewed.

**Keywords:** narasin, mesoporous silica nanoparticles, skin infections, antibacterial agents, drug delivery systems

