

Comparison of antibacterial effects of nanoparticles of magnesium oxide and silicon oxide on methicillin resistant bacteria

Barati S., PhD Student¹, Najafzadehvarzi H., PhD², Gharibi D., PhD³

1. PhD Student of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

2. Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Babol Medical Sciences University, Babol, Iran. (Corresponding Author), Tel:+98-11-32199936, najafzadeh@scu.ac.ir

3. Associate Professor, Department of Pathophysiology, Faculty of veterinary medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: Considering bacterial resistance to common antibiotics and the need for new drugs, use of medicinal products manufactured by nano-technology, can be effective in the prevention and treatment of bacterial infections. In this study, we evaluated the sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* to nanoparticles of magnesium oxide and silicon oxide in vitro.

Methods: *Staphylococcus intermedius* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Salmonella typhimurium*, *Salmonella abortus* were cultured in Mueller Hinton Broth medium. Then different concentrations of the nanoparticles of magnesium oxide and silicon oxide were added to the culture medium. After 24 hours of incubation we measured optical density (OD) by means of ELISA reader. Multi-well plate was used as controls. Using SPSS software data were analyzed by ANOVA and LSD post hoc test.

Results: Silicon nanoparticles prevented growth of *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* and *Salmonella abortus* ($p < 0.0001$) in a dose dependent way, but showed no antibacterial effect on *Salmonella typhi*. Also nanoparticles of magnesium oxide showed antimicrobial effect on the above-mentioned bacteria in a dose-dependent manner ($p < 0.0001$).

Conclusion: Silicon oxide and magnesium oxide nanoparticles can be used and evaluated as antibacterial drugs in experimental or clinical infections.

Keywords: Nanoparticles of silicon, Magnesium oxide nanoparticle, Antibacterial, Methicillin resistant bacteria.

Received: May 23, 2016 **Accepted:** Dec 21, 2016

مقایسه اثر ضد باکتریایی نانواکسید منیزیم و نانوسیلیکون بر روی باکتری های

مقاوم به متی سیلین

سارا براتی^۱، حسین نجف زاده ورزی^۲، داریوش غریبی^۳

۱. دانشجوی دکتری باکتری شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۲. استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران (مولف مسول). تلفن ثابت: ۰۱۱-۳۲۱۹۹۹۳۶، najafzadeh@scu.ac.ir

h.najafzadeh@mubabol.ac.ir

۳. دانشیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به مقاومت باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک های رایج و نیاز به داروهای جدید، استفاده از فراورده های دارویی که بوسیله نانو تکنولوژی تهیه شدند، می تواند در پیشگیری و درمان عفونت های باکتریایی موثر باشد. در مطالعه حاضر حساسیت استافیلوکوک و سالمونلا به نانواکسید منیزیم و نانو اکسید سیلیکون در شرایط برون تنی ارزیابی گردید.

روش بررسی: بدین منظور در محیط مولر هینتون براث باکتری های استافیلوکوک سودواینترمدیوس و استافیلوکوک آرتوس مقاوم به متی سیلین و سالمونلا تیفی، سالمونلا پاراتیفی و سالمونلا آبورتوس کشت داده شدند. سپس رقت های مختلفی از نانواکسید منیزیم و نانو اکسید سیلیکون به محیط کشت اضافه شد. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، دانسیته نوری (OD) با استفاده از الیزا ریدر قرائت شد. همچنین چند چاهک در پلیت بعنوان کنترل رشد باکتری ها در نظر گرفته شدند. برای مقایسه داده ها در گروه های مختلف از نرم افزار SPSS استفاده شد و تفاوت میانگین ها با آزمون ANOVA و پس آزمون LSD بررسی شد.

یافته ها: نانو ذره سیلیکون بصورت وابسته به غلظت از رشد باکتری استافیلوکوک سودواینترمدیوس، استافیلوکوک آرتوس و سالمونلا آبورتوس و سالمونلا پاراتیفی جلوگیری کرده است ($P < 0.001$)، در حالی که تاثیر ضد میکروبی بر روی سالمونلا تیفی نداشته است. نانواکسید منیزیم نیز بر روی باکتری های فوق تاثیر ضد میکروبی داشته که بصورت وابسته به غلظت موثر بود ($P < 0.001$).

نتیجه گیری: نانو ذره اکسید سیلیکون و اکسید منیزیم می توانند بعنوان ضد میکروب در عفونت های تجربی یا بالینی ارزیابی شوند.

واژه های کلیدی: نانو ذره سیلیکون، نانو ذره اکسید منیزیم، اثر ضد باکتریایی، باکتری های مقاوم به متی سیلین

وصول مقاله: ۹۵/۳/۳ اصلاحیه نهایی: ۹۵/۵/۲۰ پذیرش: ۹۵/۱۰/۱

مقدمه

نانوتکنولوژی به عنوان یک زمینه تحقیقاتی، با پیشرفت سریع در حال شکوفایی است و در علم و تکنولوژی، جهت تولید مواد جدید در مقیاس نانو، به کار گرفته می شود. نانو کلمه‌ای یونانی به معنای بسیار کوچک است. نانوذرات، مجموعه‌ای از اتم‌ها در اندازه ۱۰۰-۱ نانومتر هستند و در واقع، حداقل در یک بعد اندازه نانومتری (۹-۱۰ متر) دارند. اندازه نانومتری این مواد باعث می شود که مواد خواص شیمیایی، الکتریکی، نوری و خواص مختلف دیگری را از خود بروز دهند (۱۲و۱).

کاربرد نانوذرات بخصوص نانوذرات فلزی و اکسیدهای آن‌ها مورد توجه قرار گرفت (۳). نانوذرات مهم شامل نانوذرات فلزی مانند نانوذرات نقره و طلا، نانوذرات اکسید فلزی مثل اکسید تیتانیوم و اکسید روی و نانوذرات آلی مثل کربن ۶۰ و نانوذرات کیتوزان و نانوایرها مثل نانوتیوب‌های کربنی می‌باشند که هر گروه دارای ویژگی‌ها و خصوصیات منحصر به خود بوده و کاربردهای متفاوتی دارند (۴). این نانوذرات به‌خاطر نسبت سطح به حجم بالایی که دارند، خواص ضد میکروبی مناسبی از خود نشان می‌دهند، و باتوجه به این‌که مقاومت میکروبی نسبت به یون‌های فلزی و آنتی‌بیوتیک‌ها و همچنین توسعه سویه‌های مقاوم رو به گسترش است، این داروهای نوپا، مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند (۵). اگرچه نانو مواد می توانند خطرات و سمیت متفاوتی نسبت به مواد معمولی داشته باشند بعنوان مثال سمیت جنینی نانو آرسنیت سدیم بیشتر از آرسنیت معمولی بود (۶).

در مطالعات مختلفی اثرات فارماکولوژیک متعددی از نانوذرات روی بیان شده است. بعنوان مثال عبد اله زاده و همکاران (۷) بیان کردند که نانو اکسید منیزیم می تواند سبب بهبودی حافظه احترازی غیر فعال ناشی از مصرف مورفین در موش سوری گردد. که احتمالاً این اثر به دلیل کوچکتر بودن نانوذرات و عبور بیشتر آنها از سد خونی

مغزی می باشد. همچنین نانو اکسید منیزیم خواص ضد التهابی و ضد دردی بهتری نسبت به اکسید منیزیم معمولی نشان داده است (۸). در حالی که آریتمی زایی اکسید منیزیم در سگ بیشتر از نانو اکسید منیزیم بود (۹). تأثیر باکتری‌کشی نانوذره اکسید منیزیم نیز بر روی تعدادی از باکتریها مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که این نانو ذره خواص بهتری نسبت به دی - اکسید تیتانیوم دارد. اثر ضد باکتریایی نانو اکسید مس، بر روی استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و اشیریشیا کولی مشاهده شده است (۱۰).

نانوذرات سیلیکونی در سیستم رهایش DNA استفاده می‌شوند. کلوئیدهای نانو اکسید سیلیکون که سطوح آن‌ها با آمینوالکیل سیلان‌ها به طور کووالانسی اصلاح شده است، کمپلکس‌های مناسبی با DNA ایجاد می‌نمایند که نسبت به دیگر حامل‌های DNA، سمیت کمتری دارد (۱۱). در مطالعه ای اثر ضد میکروبی نانوذرات سیلیکون و اکسید منیزیم بر روی مخمر *کاندیدا آلبیکنس* مشاهده شد (۱۲)، ولی از بررسی تأثیر ضد باکتریایی این دو نوع نانو ذره بر روی باکتری‌های کلینیکی جدا شده از بیماران مستندی در دسترس نیست.

با توجه به مقاومت باکتری‌ها در برابر آنتی بیوتیک‌های رایج و نیاز به داروهای جدید، استفاده از فرآورده‌های دارویی که بوسیله نانوتکنولوژی تهیه شدند، می تواند در پیشگیری و درمان عفونت‌های باکتریایی موثر باشد. از آنجایی که مقاومت باکتری‌ها در برابر آنتی بیوتیک‌ها بخصوص متی‌سیلین بعنوان یک شاخص مهم بهداشتی و تهدید کننده سلامتی محسوب می شود و شیوع قابل توجهی در عفونت‌های بیمارستانی دارد و از طرفی، مطالعه دقیقی در ارتباط با حساسیت این نوع باکتری‌ها به نانوذرات فلزی انجام نشده است، لذا در مطالعه حاضر حساسیت استافیلوکوک و سالمونلا به نانو اکسید منیزیم و نانو اکسید سیلیکون در شرایط برون تنی ارزیابی گردید.

روش بررسی

در یک مطالعه تجربی، نانوذرات اکسید سیلیکون (Jolitec، آلمان، اندازه ۱۰ نانومتر، هر گرم آن قادر به پوشاندن ۶۰۰ متر مربع است). نانوذرات اکسید منیزیم (Jolitec، آلمان، اندازه ۴۰ نانومتر، هر گرم آن قادر به پوشاندن ۵۰ متر مربع است). برای تهیه سوسپانسیون نیم مک فارلند باکتری، مقدار ۰/۵ میلی لیتر از محلول 0.048 mol/l از BaCl_2 به ۹۹/۵ میلی لیتر اسید سولفوریک ۰/۱۸ مول بر لیتر اضافه شد و کدورت آن در طول موج ۶۲۵ نانومتر، با اسپکتروفوتومتر مورد ارزیابی قرار گرفت و در صورتی که جذب نوری آن ۰/۰۸ تا ۰/۱۰ بود، جهت تهیه سوسپانسیون باکتری مورد استفاده قرار گرفت. لازم به ذکر است در این کدورت غلظت باکتری در سوسپانسیون در حدود $10^6 - 5 \times 10^6$ می باشد. در این تحقیق برای رشد باکتری ها از محیط مایع مولر هیتون برات (ساخت شرکت مرک آلمان) استفاده شد.

با توجه به قابل حل نبودن نانوذرات فوق در آب، حتی پس از حرارت یا سونیکاسیون، پس از مکاتبه با شرکت تولید کننده، جهت تهیه غلظت های مختلف این مواد، از اسید استیک ۵ درصد در آب مقطر استریل استفاده گردید. لازم به ذکر است که طبق بررسی صورت گرفته، محلول های کمتر از ۵ درصد اسید استیک، قادر به حل کردن کامل این نانوذرات نبودند.

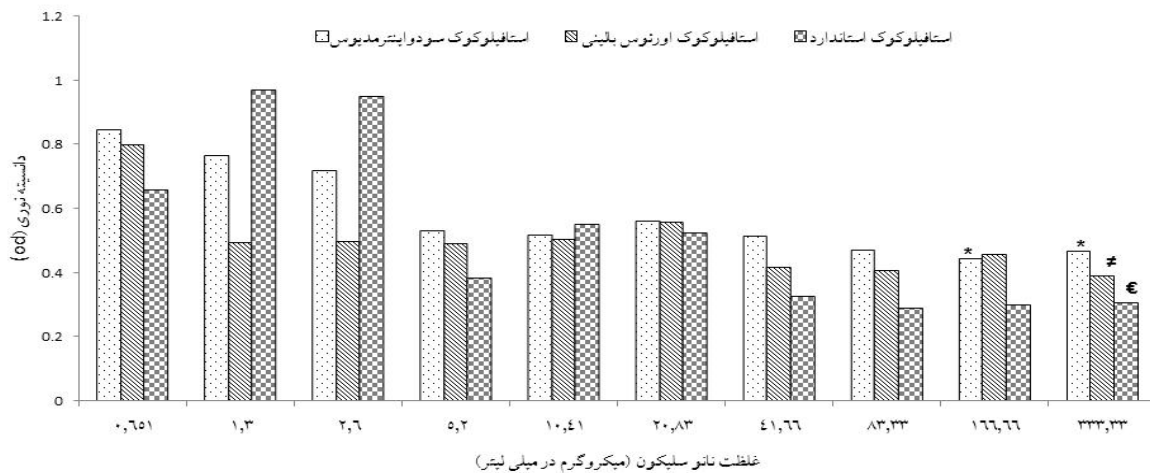
مقدار ۱۰ میلی گرم از نانوذره سیلیکون، در ۰/۵ میلی لیتر اسید استیک ۵٪ استریل حل شد. مقدار ۵۰ میکرو لیتر از سوسپانسیون نانوذره در چاهک اول پلیت ریخته شد و سپس ۵۰ میکرو لیتر محیط کشت مولر هیتون برات اضافه شد سپس با استفاده از همین محیط کشت رقت های متوالی بر حسب $\mu\text{g/ml}$ (۰/۶۵۱-۱/۳-۲/۶-۵/۲-۱۰/۴۱-۲۰/۸۳-۴۱/۶۶-۸۳/۳۳-۱۶۶/۶۶-۳۳۳/۳۳) در ۱۰ چاهک بدست آمد. در ادامه ۵۰ میکرو لیتر سوسپانسیون

نیم مک فارلند باکتری ها به چاهک ها اضافه شد. پلیت ها جهت رشد باکتری ها و بررسی اثر نانوذره در دمای ۳۷ درجه به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. به عنوان کنترل، به تمامی چاهک های یک ستون، تنها ۲۰۰ میکرو لیتر محیط کشت و ۱۰۰ میکرو لیتر سوسپانسیون باکتری اضافه شد. در این مطالعه باکتری های استافیلوکوک سودواینترمدیوس مقاوم به متی سیلین و استافیلوکوک آرتوس مقاوم به متی سیلین و سالمونلا تیفی، سالمونلا پاراتیفی و سالمونلا آبورتوس کشت داده شدند. همچنین جهت مقایسه استافیلوکوک سویه استاندارد هم کشت داده شد و چند چاهک در پلیت بعنوان کنترل رشد باکتری ها در نظر گرفته شدند. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، دانسیته نوری (OD) با استفاده از الیزابدر قرائت شد. در مورد نانوذره اکسید منیزیم هم همانند نانوذره اکسید سیلیکون عمل شد با این تفاوت که ۱۶ میلی گرم از نانوذره اکسید منیزیم، در ۰/۵ میلی لیتر آب مقطر استریل حل شد. مقدار ۵۰ میکرو لیتر از سوسپانسیون نانوذره در چاهک اول پلیت ریخته شد و سپس ۵۰ میکرو لیتر محیط کشت مولر هیتون برات اضافه شد سپس با استفاده از همین محیط کشت رقت های متوالی بر حسب $\mu\text{g/ml}$ (۱/۰۴-۲/۰۸-۴/۱۶۴-۸/۳۲۸-۱۶/۶۵۶-۳۳/۳۱۲-۶۶/۶۲۵-۱۳۳/۲۵-۲۶۶/۵-۵۳۳) در ۱۰ چاهک بدست آمد. بقیه روش کار مثل گروه نانو اکسید سیلیکون ادامه یافت. برای مقایسه داده ها در گروه های مختلف از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ استفاده شد و تفاوت میانگین ها با آزمون ANOVA و پس آزمون LSD بررسی شد. اختلاف میانگین داده ها با $P < 0.05$ معنی دار تلقی شد. نمودارها با استفاده از نرم افزار Excel نسخه ۲۰۱۰ رسم گردید.

یافته ها

بیشترین غلظت نه تنها از رشد باکتری جلوگیری کرده بلکه باعث مرگ تعدادی از باکتری ها شد (نمودار ۱). همچنین این ماده در غلظت های دیگر بطور معنی داری از رشد باکتری جلوگیری کرده است ($P < 0/001$). این ماده بر روی استافیلوکوک استاندارد هم اثر مشابهی داشته است.

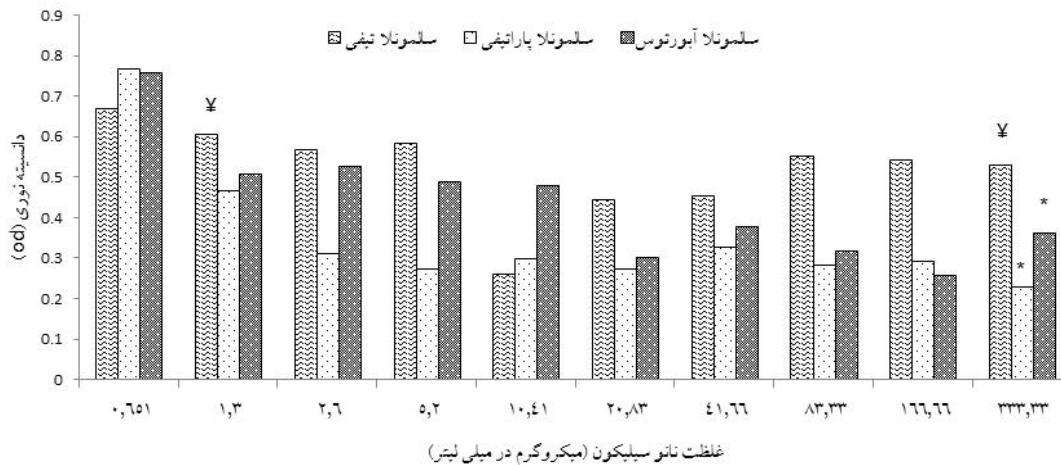
استفاده از نانوذره سیلیکون اثر ضد باکتریایی بر ضد استافیلوکوک سودواینترمدیوس مقاوم به متی سیلین داشته است که با کاهش غلظت این نانوذره رشد باکتری افزایش یافت. بطوری که این اثر بخشی از غلظت بیشتر به کمتر از نظر آماری معنی دار بود (نمودار ۱) ($P < 0/001$). در ارزیابی اثر ضد باکتریایی نانوذرات سیلیکون بر ضد استافیلوکوک آرتوس مقاوم به متی سیلین مشاهده شد که



نمودار ۱- میانگین دانسیته نوری مربوط به کدورت محیط کشت باکتری های استافیلوکوک در معرض غلظت های مختلف نانو اکسید سیلیکون. علامت *، # و € بیانگر تفاوت معنی دار بین بیشترین غلظت نانوذره در مقایسه با غلظت های پایین آن بر ضد باکتری استافیلوکوک می باشد.

نانوسیلیکون بصورت وابسته به غلظت، اثر مهارکنندگی در رشد باکتری سالمونلا آبورتوس و سالمونلا پاراتیفی داشته است که این تفاوت، معنی دار بود ($P < 0/001$).

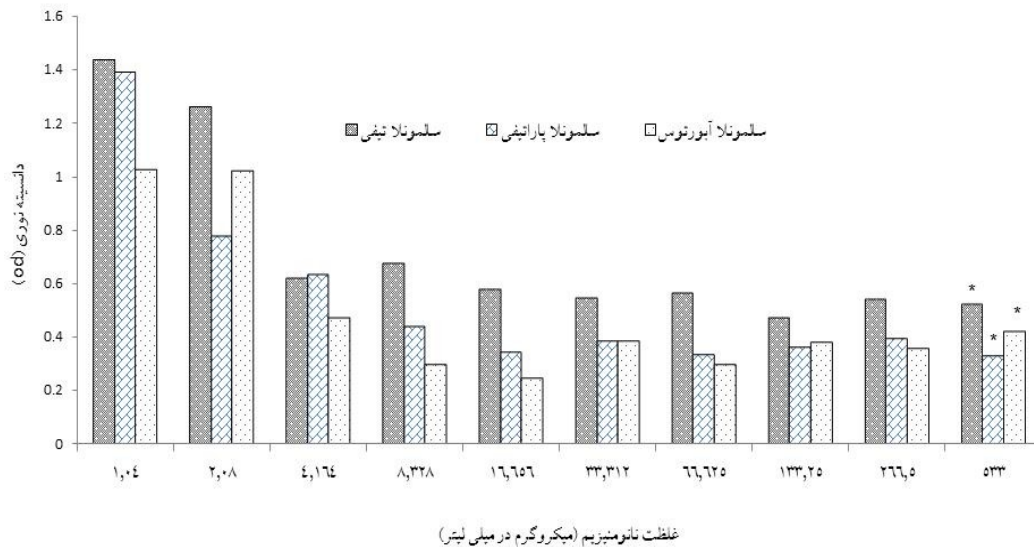
نانوذره سیلیکون با غلظت های مختلف اثر ضد باکتریایی قابل اطمینانی بر روی باکتری سالمونلا تیفی نشان نداده است بطوری که در غلظت های بیشتر حتی رشد باکتری افزایش یافت. (نمودار ۲). در حالی که اضافه کردن ذرات



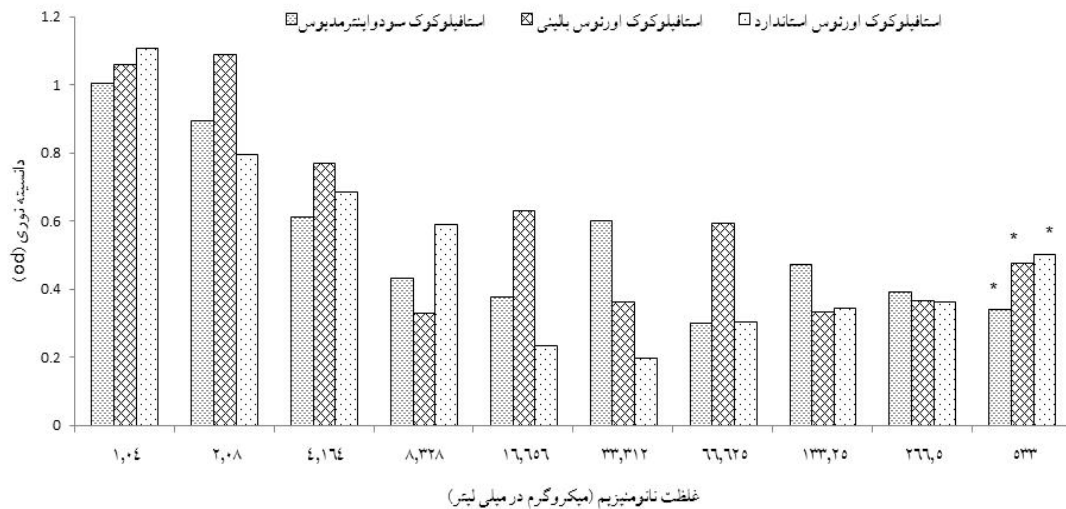
نمودار ۲- میانگین دانسیته نوری مربوط به کدورت محیط کشت باکتری های سالمونلا در معرض غلظت های مختلف نانو اکسید سیلیکون. علامت * بیانگر تفاوت معنی دار بین بیشترین غلظت نانوذره در مقایسه با غلظت های پایین آن بر ضد باکتری سالمونلا آبورٹوس و سالمونلا پاراتیفی می باشد ولی علامت † بیانگر عدم اختلاف معنی دار بین غلظت های نانو اکسید سیلیکون بر ضد باکتری سالمونلا تیفی است.

سالمونلا آبورٹوس، سالمونلا پاراتیفی و سالمونلا تیفی تاثیر معناداری داشت ($P < 0.001$) و از رشد باکتری بصورت وابسته به دوز جلوگیری کرد (نمودار ۳ و ۴).

نانوذره اکسید منیزیم بر ضد استافیلوکوک سودواینترمدیوس، استافیلوکوک آرتوس مقاوم به متی سیلین، استافیلوکوک آرتوس استاندارد (غیر کلینیکی)،



نمودار ۳- میانگین دانسیته نوری مربوط به کدورت محیط کشت باکتری های سالمونلا در معرض غلظت های مختلف نانو اکسید منیزیم. علامت * بیانگر تفاوت معنی دار بین بیشترین غلظت نانو ذره در مقایسه با غلظت های پایین آن بر ضد باکتری ها می باشد.



نمودار ۴- میانگین دانسیته نوری مربوط به کدورت محیط کشت باکتری های استافیلوکوک در معرض غلظت های مختلف نانو اکسید منیزیم. علامت * بیانگر تفاوت معنی دار بین بیشترین غلظت نانو ذره در مقایسه با غلظت های پایین آن بر ضد باکتری ها می باشد.

بحث

از مجاورت با نانو اکسید منیزیم مشاهده شد که نانو اکسید منیزیم باعث تخریب و آسیب غشای سلولی و نشت محتوای سلولی و در نهایت مرگ سلولهای باکتری گردید (۱۳). کریمیان و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که نانو اکسید منیزیم با غلظت $3200 \mu\text{g/ml}$ و نانو اکسید روی با غلظت $200 \mu\text{g/ml}$ دارای حداقل اثر مهاری (MIC) بر روی قارچ *کاندیدا آلبیکنس* داشته است.

نانو اکسید منیزیم بر روی برخی از باکتری های گرم مثبت و منفی و همچنین اسپور باکتری ها اثر ضدباکتریایی دارد که این اثر با تست های میکروبیولوژی و بررسی با میکروسکوپ الکترونی به اثبات رسید (۱۲). Koper و همکاران در سال ۲۰۰۲ اثر نانو اکسید منیزیم و نانو اکسید کلسیم را بر روی باکتری ایکلای، باسیلوس بررسی کردند و نشان دادند بیش از ۹۰٪ از باکتری ها در عرض چند دقیقه کشته می شوند و همچنین این مواد باعث تاخیر در تشکیل اسپور گونه های باسیلوس گردید (۱۴).

نتایج مطالعه ما نشان داد که نانو اکسید منیزیم بر باکتری های مقاوم به متی سیلین تاثیر داشت که احتمالاً مکانیسم مقاومت این باکتری ها در برابر متی سیلین با مکانیسم اثر در برابر نانو اکسید منیزیم متفاوت می باشد. Makhholf و همکاران ۲۰۰۵ چندین مکانیسم برای اثر ضدباکتریایی اکسید منیزیم از جمله تولید رادیکالهای فعال اکسیژن، اثر مستقیم اکسید منیزیم بر روی غشای سلولی و نفوذ ذرات منیزیم به داخل سلول باکتریایی بیان کردند (۱۵).

Sawai در سال ۲۰۰۳ اثر ضد میکروبی اکسید منیزیم، اکسید روی و اکسید کلسیم را بر ضد استافیلوکوک ارئوس و اشیریشیا کلی بررسی کرد و نشان داد که بیشترین اثر روی اکسید کلسیم و بعد از آن اکسید منیزیم و اکسید روی بر ضد ایکلای داشته است (۱۶) در حالی که اکسید روی بیشترین اثر را بر روی استافیلوکوک اورئوس نشان داد که با نتیجه مطالعه ما همسو است.

نانوذره سیلیکون بصورت وابسته به غلظت از رشد باکتری استافیلوکوک سودوایترومدیوس، استافیلوکوک ارئوس و سالمونلا آبورتوس و سالمونلا پاراتیفی جلوگیری کرده است در حالی که تاثیر ضد میکروبی بر روی سالمونلا تیفی نداشته است. نانو اکسید منیزیم نیز بر روی باکتری های کلینیکی فوق تاثیر ضد میکروبی نشان داد و بصورت وابسته به غلظت، موثر بود. مطالعات متعددی در خصوص اثر ضد میکروبی این نانوذره بر روی میکروب- های مختلف منتشر شده است. به عنوان مثال، Jin و He در سال ۲۰۱۱ اثر ضدباکتریایی نانوذرات اکسید منیزیم به تنهایی و در ترکیب با نایسین (Nicin) و نانو اکسید روی را بر ضد اشیریشیا کلی O157:H7 و سالمونلا بررسی نمودند. آنها به بررسی اثر نانوذرات اکسید منیزیم در غلظت های مختلف ($1-8 \text{ mg/ml}$) بر روی اشیریشیا کولای پرداخته اند. این محققین، اثر غلظت های مختلف MgO بر دو جمعیت مختلف باکتری 10^4 یا 10^6 cfu/ml در TSB را بررسی نموده و نتیجه گرفتند که در غلظت بالای سوسپانسیون باکتری، همه غلظت های مختلف اکسید منیزیم، به جز غلظت های 2 mg/ml و 1 mg/ml نانوذره، به طور معناداری باعث کاهش جمعیت باکتری می شوند. در حالی که، در غلظت پایین سوسپانسیون باکتری فقط غلظت 1 mg/ml این نانوذره، فاقد اثر باکتری کشی است. آنها نشان دادند نانوذرات اکسید منیزیم اثر ضد میکروبی قوی ای بر ضد این پاتوژن ها داشته به طوری که تعداد باکتری ها را به میزان ۷ برابر کاهش داد. همچنین بیان کردند که با افزایش غلظت نانو ذرات منیزیم فعالیت ضد باکتریایی آن نیز افزایش می یابد. در مطالعه فوق اثر سینرژیسمی بین اکسید منیزیم و Nisin مشاهده شد در حالی که اضافه کردن نانو اکسید روی نتوانست اثر ضد میکروبی نانو اکسید منیزیم را افزایش دهد. در بررسی با میکروسکوپ الکترونی باکتری ها در قبل و بعد

مثبت و منفی بیشتر از نانوذرات TiO₂ و CuO بود (۲۰).

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد؛ که نانوذرات اکسید سیلیکون و اکسید منیزیم بصورت وابسته به غلظت اثر ضد میکروبی بر ضد باکتری های استافیلوکوک سودوآیترمدیوس، استافیلوکوک آرتوس و سالمونلا آبورتوس و سالمونلا پاراتیفی مقاوم به متی سیلین داشته است، در حالی که نانوذرات سیلیکون تاثیر چندانی بر باکتری سالمونلا تیفی نداشته است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز بخاطر تامین هزینه های این مطالعه تشکر و قدردانی می نمایند.

همچنین در مطالعه رفیعی و همکاران (۱۳۹۴) اثر ضد میکروبی نانو ذره اکسید منیزیم بر روی ویروس تب برفکی بررسی شد و بیان شد که اکسید منیزیم در غلظت 250mg/ml هیچ سمیتی بر روی سلول نداشته ولی باعث کاهش قدرت ویروس گردید (۱۷). در مطالعه ای توسط Jia و همکاران (۲۰۰۸) بیان شد که همراه کردن نانوذرات سیلیکون با عنصر روی اثر ضد باکتریایی بهتری بر روی اشیریشیاکلی و استرپتوکوکوس فکالیس در مقایسه با همراه کردن نانوذرات سیلیکون با نقره داشته است (۱۸). عباسی پناوندانی و همکاران (۱۳۹۰) در بررسی اثر نانو ذره اکسید منیزیم روی سویه های کلینیکی و استاندارد *klesiella pneumonia* و *Pseudomonias aeruginosa* نشان دادند که نانوذرات منیزیم اثر باکتری کشی خوبی دارند (۱۹). ملکوتیان و طولابی (۱۳۸۹) طی مطالعه ای نشان دادند که با افزایش غلظت نانوذرات درصد حذف باکتری افزایش یافت و تاثیر نانوذرات ZnO بر روی باکتریهای گرم

Reference

1. Kreuter J. Application of nanoparticles for the delivery of drugs to the brain. Inter Con Series 2005; 12: 85-94.
2. Cho Y, Borgens RB. Polymer and nano-technology applications for repair and reconstruction of the central nervous system. Exp Neurol 2012; 233: 126-44.
3. Akhavan O, Ghaderi E. Cu and CuO nanoparticles immobilized by silica thin films as antibacterial materials and photocatalysts. Sur Coat Technol 2010; 205: 219-23.
4. Chandra S, Barick KC, Bahadur D. Oxide and hybrid nanostructures for therapeutic applications. Adv Drug Del Rev 2011; 63: 1267-81.
5. Peter K, Stoimenov Rosalyn L Klinger, George L Marchin, Kenneth J Klabunde. Metal oxide nanoparticles as bactericidal agents. Langmuir 2002; 18: 6679-86.
6. Najafzadeh H, Khaksary Mahabady M, Haji A. Comparative Study of the Effects of Sodium Arsenite and Nanoparticles of Sodium Arsenite on the Apparent and Skeletal Malformations in Rat Embryos. J Babol Univ Med Sci 2015; 17: 60-6. [In Persian]
7. Abdolazadeh Dashty M, Kesmati M, Khaje Por L, Najafzadeh Varzi H. The preventative role of MgO nanoparticles in amnesia induced by morphine in mouse. Iran Vet J 2014; 10: 55-66.

8. Jahangiri L, Kesmati M, Najafzadeh H. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effect of nanoparticles of magnesium oxide in mice with and without ketamine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2706-10.
9. Najafzadeh Varzi H, Mosallanejad B, Fatemi Tabatabaei SR, Ghanbari Birgani P. Evaluation of electrocardiographic changes following nano magnesium oxide and magnesium oxide administration in dog. *Iran Vet J* 2014; 10:72-82. [In Persian]
10. Ren G, Hu D, Chengb EWC, Vargas-Reusc MA. Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications. *Int J Anti Age* 2009; 33: 587-90.
11. Emami Karvani Z, Chehrazi P. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle on gram positive and gram-negative bacteri. *Afri J Microbiol* 2011; 5: 1368-73.
12. Karimiyani A, Najafzadeh H, Ghorbanpour M, Hekmati-Moghaddam SH. Antifungal Effect of Magnesium Oxide, Zinc Oxide, Silicon Oxide and Copper Oxide Nanoparticles Against *Candida albicans*. *Zahedan J Res Med Sci* 2015; 17: 2179.
13. Ji T, He Y. Antibacterial activities of magnesium oxide (MgO) nanoparticles against foodborne pathogens. *J Nanopart Res Sprin* 2011; 13: 6877-85.
14. Koper OB, Klabunde JS, Marchin GL, Klabunde KJ, Stoimenov P, Bohra L. Nanoscale powders and formulations with biocidal activity toward spores and vegetative cells of bacillus species, viruses, and toxins. *Curr Microbiol* 2002; 44:49-55.
15. Makhluf S, Dror R, Nitzan Y, Abramovich Y, Jelinek R, Gedanken A. Microwave-assisted synthesis of nanocrystalline MgO and its use as Bacteriocide. *Adv Funct Mater* 2005; 15:1708-15.
16. Sawai J. Quantitative evaluation of antibacterial activities of metallic oxide powders (ZnO, MgO and CaO) by conductimetric assay. *J Microbiol Methods* 2003; 54: 177-82.
17. Rafiei S, Rezatofighi SE, Roayaei Ardakani M, Madadkar O. In Vitro Study on the Direct Effect of Magnesium Oxide Nanoparticles on Foot and Mouth Disease Virus. *Vet Res* 2015; 39: 39-47. [In Persian]
18. Jia H, Hou W, Wei L, Xu B, Liu X. The structures and antibacterial properties of nano-SiO₂ supported silver/zinc-silver materials. *Dent Mater* 2008; 24:244-9.
19. Abbasi Pendani S, Mirsenjery S, Faezi M, Mirpour S, Abdolazadeh A. Evaluation effect of Magnesium Oxide Nanoparticles (MgO) on clinical and standard strains of *Klesiella pneumonia ann Pseudomonias aeruginosa*. The First International congress of Medical Microbiology: 2011 Sep 5-8. Tabriz, Iran.
20. Malakootian M, Toolabi A. Determining and comparing the effect of nanoparticle CuO, TiO₂ and ZnO in removing gram positive and negative bacteria from wastewater. *Toloo-E-Behdasht* 2010; 9: 1-10. [In Persian]