

بربرین، ترکیب فعال زرشک سیاه: از مکانیسم‌های چندگانه ضد میکروبی تا نقش کلیدی در غلبه بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی

سمیه حسین‌زاده^{۱*}

^۱ استادیار گروه دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شستر، شستر، ایران

* نویسنده مسئول: s_hosseinzadeh200@yahoo.com

چکیده

مقاومت ضد میکروبی به یک چالش جهانی در سلامت تبدیل شده است. این امر، جستجو برای عوامل ضد میکروبی جدید با مکانیسم‌های عمل منحصر به فرد را ضروری ساخته است. زرشک سیاه (*Berberis integerrima*) به دلیل دارا بودن ترکیبات زیست‌فعال ارزشمند، به ویژه آلکالوئید بربرین، همواره در طب سنتی مورد توجه بوده است. هدف از این مطالعه، مروری بر بررسی سیستماتیک پتانسیل ضد میکروبی زرشک سیاه و بربرین، با تمرکز بر مکانیسم‌های مولکولی، توانایی مهار مقاومت باکتریایی و کاربردهای آینده‌نگرانه آن بود. این مطالعه به روش مروری سیستماتیک و با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر با کلیدواژه‌های «زرشک سیاه»، «بربرین»، «فعالیت ضد باکتریایی» و «مقاومت ضد میکروبی» انجام شد. مقالات مرتبط منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۵ مورد بررسی و تحلیل قرار گرفتند. بررسی منابع نشان داد که بربرین دارای مکانیسم‌های ضد میکروبی چندگانه و هم افزا است از جمله: مهار پروتئین تقسیم سلولی، تخریب غشا و دیواره سلولی، اتصال مستحکم به DNA و RNA و مهار پمپ‌های خروجی. این مکانیسم‌های چندگانه، احتمال ایجاد مقاومت در باکتری‌ها را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهند. علاوه بر این، بربرین به عنوان یک ادجوانت آنتی‌بیوتیکی، اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌های رایج را از طریق مهار پمپ‌های خروجی بازیابی می‌کند. یافته‌ها به وضوح نشان می‌دهند که زرشک سیاه و ترکیب فعال آن، پتانسیل فوق‌العاده‌ای به عنوان عامل ضد میکروبی طبیعی و یک راهبرد کمکی برای غلبه بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی دارند. با این حال، برای استفاده کامل از قابلیت‌های بربرین، باید مشکل جذب کم آن در بدن را از طریق فناوری نانو و انجام مطالعات بالینی بیشتر، حل کنیم.

واژگان کلیدی: زرشک سیاه، بربرین، مقاومت ضد میکروبی، مکانیسم عمل، ادجوانت آنتی‌بیوتیکی

بحران مقاومت ضد میکروبی به یکی از جدی‌ترین تهدیدات سلامت جهانی در قرن حاضر تبدیل شده است (۱). بر اساس یک مطالعه جهانی معتبر، در سال ۲۰۱۹ میلادی حدود ۵ میلیون نفر در سراسر جهان به دلایلی فوت کردند که به عفونت‌های مقاوم به دارو مرتبط بود. پیش‌بینی‌ها حاکی از آن است که در صورت عدم اقدام مؤثر، این آمار تا سال ۲۰۵۰ به ۱۰ میلیون مرگ در سال خواهد رسید (۲). این وضعیت هشداردهنده ناشی از استفاده نامناسب و بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها در حوزه‌های پزشکی، دامپزشکی و کشاورزی، همراه با کاهش سرمایه‌گذاری در توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید است (۳).

در این شرایط بحرانی، جستجو برای یافتن عوامل ضد میکروبی نوین با مکانیسم‌های عمل متفاوت به یک ضرورت فوری تبدیل شده است. در این راستا، گیاهان دارویی به عنوان گنجینه‌ای غنی از ترکیبات زیست‌فعال با ساختارهای شیمیایی متنوع، توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند. تاریخچه استفاده از گیاهان دارویی به قدمت تمدن بشری است و تاکنون بیش از ۵۰ درصد داروهای مورد استفاده در پزشکی مدرن، منشأ طبیعی داشته یا از ترکیبات طبیعی الهام گرفته‌اند (۴).

در میان گیاهان دارویی امیدبخش، زرشک سیاه با نام علمی *Berberis integerrima* از تیره زرشکیان (*Berberidaceae*) جایگاه ویژه‌ای دارد (۵). این گیاه بومی مناطق معتدل نیمکره شمالی به ویژه ایران است و در طب سنتی ایرانی به عنوان یک داروی مهم برای درمان بیماری‌های عفونی، به ویژه عفونت‌های گوارشی، مورد استفاده قرار گرفته است (۶). مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده‌اند که زرشک سیاه حاوی ترکیبات زیست‌فعال متعددی از جمله آلکالوئیدها، فلاونوئیدها و ترکیبات فنولی است (۷).

بربرین (*Berberine*)، به عنوان مهمترین آلکالوئید ایزوکینولین در زرشک سیاه، مسئول بسیاری از اثرات فارماکولوژیک این گیاه است (۸). این ترکیب دارای طیف وسیعی از خواص درمانی از جمله اثرات ضد میکروبی، ضد التهابی، ضد سرطانی، کاهنده قند و چربی خون است (۹، ۱۰). مطالعات *in vitro* و *in vivo* متعددی اثربخشی بربرین را در برابر پاتوژن‌های باکتریایی مهمی مانند *استافیلوکوکوس اورئوس* / *مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)*، *انتروکوکوس فکالیس* / *مقاوم به وانکومایسین (VRE)* و *سودوموناس آئروژینوزا* / *مقاوم به چنددارو* نشان داده‌اند (۱۱، ۱۲).

بربرین به روش‌های هوشمندانه و چندگانه‌ای با باکتری‌ها مبارزه می‌کند. این ماده با حمله به یک پروتئین حیاتی به نام FtsZ که مانند یک قالب تقسیم در وسط باکتری عمل می‌کند، کار خود را آغاز می‌نماید. در واقع FtsZ مسئول مشخص کردن محل دقیق تقسیم باکتری و هدایت فرآیند دو نیم شدن سلول است. بربرین با مختل کردن این پروتئین، مانع از تقسیم و تکثیر باکتری می‌شود. علاوه بر این، بربرین با اتصال به DNA و RNA باکتری، سنتز ماکرومولکول‌های حیاتی را مختل می‌کند (۱۳). از سوی دیگر، بربرین با تخریب غشای سلولی باکتری، تعادل یونی سلول را بر هم زده و منجر به مرگ باکتری می‌شود. ویژگی منحصر به فرد بربرین، توانایی کم باکتری‌ها برای ایجاد مقاومت در برابر آن است (۱۴). مطالعات نشان داده‌اند که حتی پس از کشت طولانی‌مدت باکتری‌ها در محیط حاوی بربرین، حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) این ترکیب تغییر معناداری نمی‌کند (۱۵). این پدیده به دلیل مکانیسم چندوجهی بربرین است که مانع از ایجاد مقاومت همزمان باکتری در برابر تمامی این مکانیسم‌ها می‌شود.

علاوه بر این، بربرین دارای اثر سینرژیستیک با آنتی‌بیوتیک‌های رایج است (۱۶). این ترکیب می‌تواند با مهار پمپ‌های خروجی (Efflux Pumps)، مهار تشکیل بیوفیلم و تعدیل سیستم کوئورم سنسینگ (Quorum Sensing)، اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها را افزایش دهد (۱۷). این ویژگی‌ها، بربرین را به کاندیدای امیدوارکننده‌ای برای استفاده به عنوان ادجوانت آنتی‌بیوتیکی در درمان عفونت‌های مقاوم تبدیل کرده است (۱۶).

با توجه به اهمیت روزافزون مقاومت ضد میکروبی و نیاز مبرم به توسعه راهکارهای درمانی نوین، این مقاله مروری با هدف بررسی نظام‌مند شواهد علمی موجود در مورد مکانیسم‌های ضد میکروبی زرشک سیاه و بربرین، و تبیین نقش آن‌ها به عنوان یک راهبرد نوین در مدیریت مقاومت ضد میکروبی انجام شده است.

روش‌شناسی

این پژوهش به روش مروری سیستماتیک (Systematic Review) انجام شد. جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر از جمله PubMed، Google Scholar و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های فارسی و انگلیسی شامل «زرشک سیاه»، «*Berberis integerrima*»، «بربرین»، «*Berberine*»، «فعالیت ضد باکتریایی»، «*Antibacterial activity*»، «مکانیسم عمل»، «*Antibacterial mechanism*»، «مقاومت ضد میکروبی» و «*Antimicrobial resistance*» صورت گرفت. محدوده زمانی جستجو مقالات منتشر شده بین

سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۵ بود. معیار ورود مقالات، مرتبط بودن با موضوع بررسی مکانیسم‌های ضد باکتریایی بربرین یا عصاره زرشک سیاه، ارائه داده‌های تجربی یا تحلیلی واضح و انتشار در مجلات معتبر بود. پس از جمع‌آوری مقالات، غربالگری بر اساس عنوان و چکیده انجام شد و در نهایت مقالات مرتبط برای استخراج داده‌ها و تحلیل نهایی انتخاب گردیدند.

نتایج

مکانیسم‌های چندگانه ضد باکتریایی بربرین

بررسی‌های گسترده علمی نشان می‌دهد که بربرین به عنوان یک عامل ضد باکتریایی قدرتمند، از طریق چندین مکانیسم هماهنگ و مستقل به باکتری‌ها حمله می‌کند. این ویژگی چندهدفی بودن، بربرین را به یک کاندیدای استثنایی در مبارزه با عفونت‌های باکتریایی تبدیل کرده است (۱۸).

یکی از مهمترین مکانیسم‌های عمل بربرین، مهار تقسیم سلولی باکتری از طریق هدف قرار دادن پروتئین FtsZ است. پروتئین FtsZ نقش یک اسکلت مولکولی را در فرآیند تقسیم سلولی باکتری ایفا می‌کند و تشکیل ساختار حلقوی حیاتی به نام حلقه Z را ممکن می‌سازد. بربرین با اتصال انتخابی به محل اتصال GTP روی این پروتئین، مانع از پلیمریزاسیون صحیح مولکول‌های FtsZ و در نتیجه تشکیل حلقه Z می‌شود. این اختلال در عملکرد FtsZ منجر به توقف کامل فرآیند تقسیم سلولی شده و باکتری را از تکثیر باز می‌دارد. مطالعات میکروسکوپی نشان داده‌اند که باکتری‌های تحت تأثیر بربرین، شکل‌های غیرعادی و طولیل شده‌ای به خود می‌گیرند که ناشی از ناتوانی در تکمیل فرآیند تقسیم سلولی است (۱۳، ۱۹).

مکانیسم مهم دیگر بربرین، تخریب ساختار غشا و دیواره سلولی باکتری است. بربرین به عنوان یک کاتیون آمفی پاتیک، توانایی منحصر به فردی برای نفوذ به لایه دوگانه لیپیدی غشای سلولی دارد. این نفوذپذیری باعث برهم خوردن سازمان غشای سلولی شده و منجر به افزایش نفوذپذیری غشا می‌گردد. نتیجه این فرآیند، نشت یون‌های ضروری مانند پتاسیم (K^+) و کلسیم (Ca^{2+}) از سلول باکتری است که در نهایت به مرگ سلول منجر می‌شود. تصاویر میکروسکوپ الکترونی به وضوح نشان می‌دهند که بربرین باعث ایجاد تغییرات مورفولوژیکی قابل توجهی در سطح سلول‌های باکتریایی می‌شود (۲۰).

سومین مکانیسم عمده بربرین، اتصال به اسیدهای نوکلئیک و مهار سنتز ماکرومولکول‌های حیاتی است. ساختار شیمیایی خاص بربرین که حاوی حلقه‌های آروماتیک مسطح است، به آن این توانایی را می‌دهد که به طور مستحکم به DNA و RNA متصل شود. این اتصال از طریق فرآیند قرارگیری بین لایه‌ای (Intercalation) صورت می‌گیرد که در آن مولکول بربرین بین جفت بازهای DNA یا RNA قرار می‌گیرد. این تداخل فیزیکی مانع از انجام طبیعی فرآیندهای حیاتی همانندسازی DNA، رونویسی RNA و در نهایت سنتز پروتئین می‌شود. مطالعات کینتیک اتصال نشان داده‌اند که بربرین با اتصال بسیار محکم و برگشت‌ناپذیر به اسیدهای نوکلئیک، یک مانع فیزیکی دائمی در مسیر سنتز ماکرومولکول‌ها ایجاد می‌کند (۲۱، ۲۲).

این سه مکانیسم به صورت هم افزا عمل کرده و اثربخشی ضد باکتریایی قابل توجهی ایجاد می‌کنند. در حالی که بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های متداول تنها یک هدف مولکولی را مورد حمله قرار می‌دهند، بربرین با هدف قرار دادن همزمان چندین سیستم حیاتی باکتری، احتمال ایجاد مقاومت دارویی را به حداقل می‌رساند. این ویژگی منحصر به فرد، بربرین را به گزینه‌ای امیدوارکننده برای مقابله با چالش فزاینده مقاومت ضد میکروبی تبدیل کرده است (۲۲-۱۸).

بربرین و مقاومت ضد میکروبی: یک راهبرد دوگانه

بربرین با دارا بودن یک استراتژی دوگانه هوشمند، به یکی از امیدوارکننده‌ترین راهکارها در مقابله با مقاومت ضد میکروبی تبدیل شده است. این ترکیب طبیعی نه تنها خود به تنهایی یک عامل ضد میکروبی مؤثر است، بلکه توانایی بازگرداندن اثرگذاری آنتی‌بیوتیک‌های متداول را نیز دارد (۲۳).

یکی از شگفت‌انگیزترین ویژگی‌های بربرین، توانایی بسیار کم باکتری‌ها برای ایجاد مقاومت در برابر آن است. مطالعه تاریخی جین و همکاران در سال ۲۰۱۱ به خوبی این موضوع را نشان داد. در این پژوهش، باکتری *شریشیا کلی* برای مدت طولانی و به مدت بیش از ۲۰۰ نسل در محیط حاوی نیمه غلظت بازدارنده حداقلی بربرین کشت داده شد. نتیجه این آزمایش طولانی مدت بسیار قابل توجه بود؛ در حالی که باکتری به سرعت در برابر آنتی‌بیوتیک نئومایسین مقاومت نشان داد، اما حداقل غلظت بازدارنده بربرین هیچ افزایش معناداری پیدا نکرد (۲۴). این پدیده منحصر به فرد ناشی از مکانیسم چندهدفی بربرین است. از آنجا که بربرین همزمان به چندین سیستم حیاتی باکتری از جمله تقسیم سلولی، یکپارچگی

غشا و سنتز ماکرومولکول‌ها حمله می‌کند، برای باکتری غیرممکن است که بتواند به طور همزمان در برابر تمام این اهداف مختلف جهش یافته و مقاومت ایجاد کند. هر گونه تلاش برای ایجاد چنین مقاومت چندگانه‌ای، به دلیل اختلال در عملکردهای اساسی سلول، برای باکتری کشنده خواهد بود (۲۵).

جنبه دوم استراتژی بربرین، نقش کم‌نظیر آن به عنوان یک ادجوانت یا کمک‌درمان آنتی‌بیوتیکی است. بربرین به عنوان یک سوبسترای طبیعی برای پمپ‌های خروجی باکتریایی عمل می‌کند. این پمپ‌ها در واقع سیستم‌های دفاعی باکتری هستند که با خارج کردن آنتی‌بیوتیک‌ها از سلول، باعث مقاومت دارویی می‌شوند (۲۶). هنگامی که بربرین همراه با یک آنتی‌بیوتیک مانند آزیترومایسین استفاده می‌شود، یک رقابت مؤثر برای خروج از سلول ایجاد می‌کند. بربرین با اشغال فعال این پمپ‌های خروجی، مانع از خارج شدن آنتی‌بیوتیک همراه می‌شود. این فرآیند رقابتی منجر به تجمع بیشتر آنتی‌بیوتیک در درون سلول باکتری شده و در نهایت حساسیت باکتری مقاوم به آنتی‌بیوتیک را بازمی‌گرداند (۱۶). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که این اثر سینرژیستیک می‌تواند تا ۱۶ برابر حساسیت باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها را افزایش دهد (۲۷).

این استراتژی دوگانه بربرین - هم به عنوان یک عامل ضد میکروبی مستقل با پتانسیل کم ایجاد مقاومت و هم به عنوان یک تقویت‌کننده قدرتمند برای آنتی‌بیوتیک‌های موجود - موقعیت منحصر به فردی را برای این ترکیب طبیعی در جنگ علیه مقاومت ضد میکروبی ایجاد کرده است. توانایی بربرین در بازیابی اثر بخشی آنتی‌بیوتیک‌هایی که قبلاً به دلیل مقاومت باکتریایی بی‌اثر شده‌اند، افق جدیدی را در درمان عفونت‌های مقاوم به دارو گشوده است. این ویژگی‌ها به ویژه در دوران فعلی که جهان با بحران کاهش تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید مواجه است، از اهمیت حیاتی برخوردار می‌باشد (۲۰، ۲۶).

مهار عوامل بیماری‌زایی و بیوفیلم

بربرین دارای توانایی منحصر به فردی در خنثی کردن مکانیسم‌های بیماری‌زایی باکتری‌ها است، حتی در غلظت‌هایی که به طور مستقیم باعث مرگ باکتری نمی‌شوند. این غلظت‌های تحت بازدارنده اگرچه برای از بین بردن باکتری کافی نیستند، اما می‌توانند به طور مؤثری مانع از ایجاد عفونت و گسترش بیماری شوند. این ویژگی بربرین را به یک گزینه درمانی استثنایی تبدیل کرده است، چرا که می‌تواند بدون ایجاد فشار انتخابی برای مقاومت دارویی، باکتری‌ها را خلع سلاح کند.

یکی از مهمترین قابلیت‌های بربرین در این زمینه، مهار تشکیل بیوفیلم است (۲۸). بیوفیلم‌ها جوامع ساختاریافته‌ای از باکتری‌ها هستند که به سطوح مختلف می‌چسبند و خود را درون یک ماتریکس محافظتی پلی‌ساکاریدی پنهان می‌کنند. این ساختارها باعث می‌شوند باکتری‌ها تا هزار برابر نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم‌تر شوند و همچنین به راحتی توسط سیستم ایمنی میزبان شناسایی نشوند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که بربرین می‌تواند تشکیل این بیوفیلم‌ها را در پاتوژن‌های خطرناکی مانند *سودوموناس آئروژینوزا* و *استافیلوکوکوس اورئوس* به طور مؤثری مهار کند (۳۱-۲۹). مکانیسم این عمل از طریق تداخل در سیستم کوئوروم سنسینگ صورت می‌گیرد. در این سیستم، باکتری‌ها از طریق مولکول‌های سیگنال‌دهنده با یکدیگر ارتباط برقرار کرده و به طور هماهنگ رفتارهای گروهی مانند تشکیل بیوفیلم را کنترل می‌کنند. بربرین با مختل کردن این ارتباطات سلولی، مانع از همکاری باکتری‌ها با یکدیگر شده و در نتیجه تشکیل ساختارهای بیوفیلم را غیرممکن می‌سازد (۳۲).

علاوه بر این، بربرین توانایی قابل توجهی در کاهش تولید و ترشح توکسین‌های باکتریایی دارد. توکسین‌ها یا سموم باکتریایی، عوامل اصلی ایجاد علائم بیماری در عفونت‌ها هستند. برای مثال، در باکتری *کلستریدیوم دیفیسیل* - که عامل اسهال شدید و کولیت پس از آنتی‌بیوتیکی است - توکسین‌های TcdA و TcdB مسئول ایجاد آسیب‌های بافتی و علائم بالینی هستند (۳۳). تحقیقات نشان داده‌اند که بربرین می‌تواند تولید این توکسین‌ها را در سطح ژنی مهار کند. این ترکیب با کاهش بیان ژن‌های کدکننده توکسین‌ها و همچنین اختلال در فرآیند ترشح آنها، به طور مؤثری از ایجاد آسیب‌های بافتی جلوگیری می‌کند. این ویژگی به ویژه در درمان عفونت‌های باکتریایی که آسیب‌زایی آنها بیشتر ناشی از تولید توکسین است تا خود باکتری، از اهمیت بالایی برخوردار است (۳۴).

مکانیسم‌های دیگری نیز در این زمینه نقش دارند. بربرین می‌تواند از اتصال باکتری‌ها به سلول‌های میزبان جلوگیری کند، که این اولین گام در ایجاد عفونت است. همچنین، این ترکیب قادر است بیان ژن‌های مرتبط با عوامل بیماری‌زایی دیگر از جمله آنزیم‌های تجزیه‌کننده بافت و فاکتورهای تهاجمی را مهار نماید. این اثرات چندگانه در کنار یکدیگر، بربرین را به یک عامل درمانی چندوجهی تبدیل کرده که می‌تواند همزمان با خود باکتری و هم با عوامل بیماری‌زایی تولید شده توسط آن مبارزه کند (۳۱).

اهمیت این ویژگی‌های بربرین زمانی آشکار می‌شود که به چالش‌های درمانی عفونت‌های مزمن توجه کنیم. در بسیاری از این عفونت‌ها، مشکل اصلی نه خود باکتری، بلکه توانایی آن در تشکیل بیوفیلم و تولید توکسین است. با استفاده از بربرین، می‌توان این مکانیسم‌های بیماری‌زایی را بدون ایجاد فشار انتخابی برای مقاومت دارویی مهار کرد، که این رویکرد می‌تواند تحول بزرگی در درمان عفونت‌های مزمن و مقاوم ایجاد کند.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه مروری سیستماتیک به وضوح نشان می‌دهد که زرشک سیاه و ترکیب فعال آن، بربرین، با دارا بودن مکانیسم‌های ضد میکروبی چندگانه و هم‌افزا، جایگاه ویژه‌ای در مقابله با بحران جهانی مقاومت ضد میکروبی دارند (۲۰). آنچه بربرین را از سایر عوامل ضد میکروبی متمایز می‌سازد، نه تنها طیف وسیع اثر ضد باکتریایی آن، بلکه دو ویژگی استثنایی دیگر است: اول، توانایی بسیار کم باکتری‌ها برای ایجاد مقاومت در برابر این ترکیب، و دوم، قابلیت منحصر به فرد آن در بازایی اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌های رایج (۱۶). این ویژگی‌ها در کنار هم، بربرین را به یک کاندیدای ایده‌آل برای توسعه راهکارهای درمانی نوین تبدیل کرده است.

مکانیسم عمل چندوجهی بربرین را می‌توان یک استراتژی تکاملی هوشمندانه در نظر گرفت. در حالی که باکتری‌ها به راحتی می‌توانند با یک جهش ساده در یک هدف مولکولی، در برابر آنتی‌بیوتیک‌های تک-هدف مقاومت ایجاد کنند، رویارویی با ترکیبی که همزمان به چندین سیستم حیاتی حمله می‌کند، برای آن‌ها چالشی غیرقابل حل است (۲۴). بربرین به طور همزمان تقسیم سلولی را از طریق مهار FtsZ متوقف می‌کند، یکپارچگی غشای سلولی را بر هم می‌زند، و سنتز ماکرومولکول‌های حیاتی را با اتصال به DNA و RNA مختل می‌نماید (۱۹). ایجاد مقاومت هم‌زمان در برابر تمام این مکانیسم‌های مختلف، از نظر تکاملی برای باکتری بسیار پرهزینه و در عمل غیرممکن است (۱۳).

با این حال، چالش اصلی در مسیر استفاده بالینی از بربرین، پایین بودن جذب آن از دستگاه گوارش و متابولیسم سریع در کبد است (۳۵). اما خوشبختانه، راهکارهای مدرن متعددی برای غلبه بر این محدودیت در حال توسعه هستند. استفاده از فرمولاسیون‌های نانویی مانند نانوذرات لیپیدی و پلی‌مری می‌تواند محافظت از بربرین در مسیر گوارشی و افزایش نفوذ آن از طریق دیواره روده را به همراه داشته باشد (۳۶). این فناوری‌ها نه تنها میزان جذب بربرین را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشند، بلکه امکان هدف‌گیری اختصاصی به محل عفونت و کاهش عوارض جانبی را نیز فراهم می‌کنند (۳۷). از سوی دیگر، استفاده از عصاره کامل زرشک سیاه به جای بربرین خالص نیز می‌تواند راهکار مؤثری باشد، چرا که سایر ترکیبات موجود در عصاره ممکن است اثرات سینرژیستیک داشته و به جذب بهتر بربرین کمک کنند (۳۸).

با در نظر گرفتن تمامی این جنبه‌ها، به نظر می‌رسد بربرین و زرشک سیاه پتانسیل بالایی برای تبدیل شدن به یک گزینه درمانی مؤثر در دوران پسا-آنتی‌بیوتیکی دارند. پژوهش‌های آینده باید بر روی بهینه‌سازی فرمولاسیون‌های دارویی، انجام مطالعات بالینی گسترده و استانداردسازی روش‌های استخراج و فرآوری عصاره زرشک متمرکز شوند. همچنین، بررسی اثرات سینرژیستیک بربرین با سایر ترکیبات طبیعی و آنتی‌بیوتیک‌های رایج می‌تواند افق‌های جدیدی در درمان عفونت‌های مقاوم بگشاید. در نهایت، سرمایه‌گذاری بر روی کشت و فرآوری صنعتی زرشک سیاه می‌تواند علاوه بر تأمین مواد اولیه دارویی، به توسعه اقتصادی مناطق رویشگاه این گیاه ارزشمند نیز کمک نماید.

نتیجه‌گیری کلی

در کل می‌توان زرشک سیاه و ترکیب فعال آن بربرین را گنجینه‌ای طبیعی و راهبردی در مقابله با بحران مقاومت ضد میکروبی دانست. این ترکیب نه تنها به عنوان یک عامل ضد میکروبی قدرتمند عمل می‌کند، بلکه با دارا بودن مکانیسم‌های چندگانه از جمله مهار تقسیم سلولی، تخریب غشای باکتریایی و اختلال در سنتز ماکرومولکول‌ها، امکان ایجاد مقاومت در باکتری‌ها را به حداقل می‌رساند. ویژگی منحصر به فرد دیگر بربرین، توانایی آن در بازایی اثر آنتی‌بیوتیک‌های رایج از طریق مهار پمپ‌های خروجی است که آن را به ادجوانتی ارزشمند تبدیل کرده است. هرچند میزان جذب پایین بربرین چالشی جدی در مسیر استفاده بالینی از آن محسوب می‌شود، اما توسعه فرمولاسیون‌های نانویی و فناوری‌های نوین دارورسانی می‌تواند بر این محدودیت غلبه کند. سرمایه‌گذاری در تحقیقات کاربردی و انجام مطالعات بالینی گسترده، امکان تبدیل این موهبت طبیعی به دارویی مؤثر در نظام سلامت را فراهم می‌سازد. توسعه زنجیره کامل تولید از کشت تا فرآوری زرشک سیاه در استان آذربایجان شرقی و دیگر مناطق مستعد، علاوه بر تأمین امنیت دارویی، زمینه‌ساز رشد اقتصادی و اشتغال‌زایی خواهد بود.

فهرست منابع

۱. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, Han C, Bisignano C, Rao P, Wool E, Johnson SC. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in ۲۰۱۹: a systematic analysis. The lancet. ۲۰۲۲ Feb ۱۲;۳۹۹(۱۰۳۲۵):۶۲۹-۵۵.
۲. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, Aguilar GR, Mestrovic T, Smith G, Han C, Hsu RL. Global burden of bacterial antimicrobial resistance ۱۹۹۰-۲۰۲۱: a systematic analysis with forecasts to ۲۰۵۰. The Lancet. ۲۰۲۴ Sep ۲۸;۴۰۴(۱۰۴۵۹):۱۱۹۹-۲۲۶.

۳. Puri B, Vaishya R, Vaish A. Antimicrobial resistance: Current challenges and future directions. *Medical Journal Armed Forces India*. ۲۰۲۵ May ۱;۸۱(۳):۲۴۷-۵۸.
۴. Vaou N, Stavropoulou E, Voidarou C, Tsigalou C, Bezirtzoglou E. Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. *Microorganisms*. ۲۰۲۱ Sep ۲۷;۹(۱۰):۲۰۴۱.
۵. Bayat M, Jamshidi A, Mohammadi-Kenari H, Ghobadi A. Barberry (*Berberis L.*) as a functional food and therapeutic agent in traditional persian medicine and modern phytotherapy: a narrative review. *Journal of Medicinal Plants*. ۲۰۲۵ May ۱۰;۲۴(۹۳):۱-۱.
۶. Iman AL, Nakhaei F, Mosavi S, Seghatoleslami M. Phenological, morpho-physiological, and biochemical attributes of barberry (*Berberis integerrima L.*) in different habitats of Iran. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. ۲۰۲۳ Jun ۱۴;۵۱(۲):۱۳۰۸۹-.
۷. Moein M, Sabahi Z, Salim H. A glance at *Berberis integerimma* pharmacological effects and its active constituents. *Trends in Pharmaceutical Sciences and Technologies*. ۲۰۲۰ Mar ۱;۶(۱):۱-۰.
۸. Neag MA, Mocan A, Echeverría J, Pop RM, Bocsan CI, Crişan G, Buzoianu AD. Berberine: Botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders. *Frontiers in pharmacology*. ۲۰۱۸ Aug ۲۱;۹:۵۵۷.
۹. Khan T, Khan IA, Rehman A. A composite review of *Berberis* in service of humanity-in-trouble: an ethnopharmacological and pharmacognosic perspective. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences*. ۲۰۱۵;۶:۲۱-۳۳.
۱۰. Kong Y, Li L, Zhao LG, Yu P, Li DD. A patent review of berberine and its derivatives with various pharmacological activities (۲۰۱۶-۲۰۲۰). *Expert opinion on therapeutic patents*. ۲۰۲۲ Feb ۱;۳۲(۲):۲۱۱-۲۳.
۱۱. Xia S, Ma L, Wang G, Yang J, Zhang M, Wang X, Su J, Xie M. In vitro antimicrobial activity and the mechanism of berberine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bloodstream infection patients. *Infection and drug resistance*. ۲۰۲۲ Jan ۱;۱۹۳۳-۴۴.
۱۲. Duda-Madej A, Viscardi S, Bazan H, Sobieraj J. Exploring the Role of Berberine as a Molecular Disruptor in Antimicrobial Strategies. *Pharmaceuticals*. ۲۰۲۵ Jun ۲۴;۱۸(۷):۹۴۷.
۱۳. Boberek JM, Stach J, Good L. Genetic evidence for inhibition of bacterial division protein FtsZ by berberine. *PloS one*. ۲۰۱۰ Oct ۲۹;۵(۱۰):e۱۳۷۴۵.
۱۴. Wu S, Yang K, Hong Y, Gong Y, Ni J, Yang N, Ding W. A new perspective on the antimicrobial mechanism of berberine hydrochloride against *Staphylococcus aureus* revealed by untargeted metabolomic studies. *Frontiers in Microbiology*. ۲۰۲۲ Jul ۱۳;۱۳:۹۱۷۴۱۴.
۱۵. Wang Y, Zhang R, Wang P, Zhang W, Li Z, Pang X, Huang F, Wang S, Liu X, Zhang H. Biofilm-mediated resistance to berberine in *Escherichia coli* Authors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. ۲۰۲۵ Jul ۱۷;۱۵:۱۵۶۵۷۱۴.
۱۶. Zhou H, Wang W, Cai L, Yang T. Potentiation and mechanism of berberine as an antibiotic adjuvant against multidrug-resistant bacteria. *Infection and Drug Resistance*. ۲۰۲۳ Dec ۳۱;۷۳۱۳-۲۶.
۱۷. Zhou K, Shi M, Chen R, Zhang Y, Sheng Y, Tong C, Cao G, Shou D. Natural phytochemical-based strategies for antibiofilm applications. *Chinese Medicine*. ۲۰۲۵ Jul ۱;۲۰(۱):۹۶.
۱۸. Guo X, Zhao X, Lu X, Zhao L, Zeng Q, Chen F, Zhang Z, Xu M, Feng S, Fan T, Wei W. A deep learning-driven discovery of berberine derivatives as novel antibacterial against multidrug-resistant *Helicobacter pylori*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. ۲۰۲۴ Jul ۸;۹(۱):۱۸۳.

19. Wang MW, Hang K, Han W, Li X, Zhou Q, Yang D. FtsZ as a novel target for antibiotics development: promises and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2025 Jun 11.
20. Yang X, Wang Y, Li L, Tang D, Zheng D, Li M, Jiang J, Bi D. Berberine and its nanoformulations and extracts: potential strategies and future perspectives against multi-drug resistant bacterial infections. *Frontiers in Microbiology*. 2025 Sep 2;16:1643409.
21. Li XL, Hu YJ, Wang H, Yu BQ, Yue HL. Molecular spectroscopy evidence of berberine binding to DNA: comparative binding and thermodynamic profile of intercalation. *Biomacromolecules*. 2012 Mar 12;13(3):873-80.
22. Fu L, Mou J, Deng Y, Ren X. Structural modifications of berberine and their binding effects towards polymorphic deoxyribonucleic acid structures: A review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Aug 9;13:940282.
23. Zhou F, Gu X, Wang W, Lin M, Wang L. Advancements in MRSA treatment: the role of berberine in enhancing antibiotic therapy. *BMC microbiology*. 2024 Dec 27;24(1):540.
24. Jin JL, Hua GQ, Meng Z, Gao PJ. Antibacterial mechanisms of berberine and reasons for little resistance of bacteria. *Chin Herb Med*. 2011;3(1):27-35.
25. Chu M, Chen X, Wang J, Guo L, Wang Q, Gao Z, Kang J, Zhang M, Feng J, Guo Q, Li B. Polypharmacology of berberine based on multi-target binding motifs. *Frontiers in pharmacology*. 2018 Jul 24;9:801.
26. Gonçalves AS, Fernandes JR, Saavedra MJ, Guimarães NM, Pereira C, Simões M, Borges A. New insights on antibacterial mode of action of blue-light photoactivated berberine and curcumin-antibiotic combinations against *Staphylococcus aureus*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2025 Apr 1;52:104514.
27. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. *Berberis vulgaris* and berberine: an update review. *Phytotherapy research*. 2016 Nov;30(11):1745-64.
28. Aswathanarayan JB, Vittal RR. Inhibition of biofilm formation and quorum sensing mediated phenotypes by berberine in *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella typhimurium*. *RSC advances*. 2018;8(63):36133-41.
29. Zhao A, Sun J, Liu Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023 Apr 6;13:1137947.
30. Yin L, Zhang Y, Azi F, Zhou J, Liu X, Dai Y, Wang Z, Dong M, Xia X. Inhibition of biofilm formation and quorum sensing by soy isoflavones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Food Control*. 2022 Mar 1;133:10829.
31. Zhang C, Li Z, Pan Q, Fan L, Pan T, Zhu F, Pan Q, Shan L, Zhao L. Berberine at sub-inhibitory concentration inhibits biofilm dispersal in *Staphylococcus aureus*. *Microbiology*. 2022 Sep 30;168(9):001243.
32. Wang S, Zhao T, Sun Y, Li S, Lu D, Qiu M, Yan B, Yang J, Shao Z, Yin Y, Li S. In Situ Application of Berberine-Loaded Liposomes on the Treatment of Osteomyelitis. *ACS omega*. 2025 Feb 12;10(7):7350-61.
33. Yang X, Zheng D, Yong J, Li Y, Sun Y, Zhao F, Tang D, Xie Y, Bi D. Baicalein and berberine inhibit the growth and virulence of *Clostridioides difficile*. *Pathogens*. 2025 Jul 4;14(7):662.

34. Lv Z, Peng G, Liu W, Xu H, Su J. Berberine blocks the relapse of *Clostridium difficile* infection in C57BL/6 mice after standard vancomycin treatment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Jul;59(7):3726-35.
35. Singh S, Pathak N, Fatima E, Negi AS. Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine. *European journal of medicinal chemistry*. 2021 Dec 15;226:113839.
36. Pu X, Wang Y, Wang X, Sang X, Jiang M, Qi D, Zhao X, Chen R, Li J, Liu X, Liu Z. Lipids extracted from mycobacterial membrane and enveloped PLGA nanoparticles for encapsulating antibacterial drugs elicit synergistic antimicrobial response against mycobacteria. *Molecular Pharmaceutics*. 2024 Apr 15;21(5):2238-49.
37. Al-Obaidy SS, Greenway GM, Paunov VN. Dual-functionalised shellac nanocarriers give a super-boost of the antimicrobial action of berberine. *Nanoscale advances*. 2019;1(2):888-92.
38. Ettfagh KA, Burns JT, Junio HA, Kaatz GW, Cech NB. Goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.) extracts synergistically enhance the antibacterial activity of berberine via efflux pump inhibition. *Planta medica*. 2011 May;77(5):835-40.

