



Утежняване на последиците от климата. Затопляне и антибиотична резистентност и проблем с продоволствената сигурност.

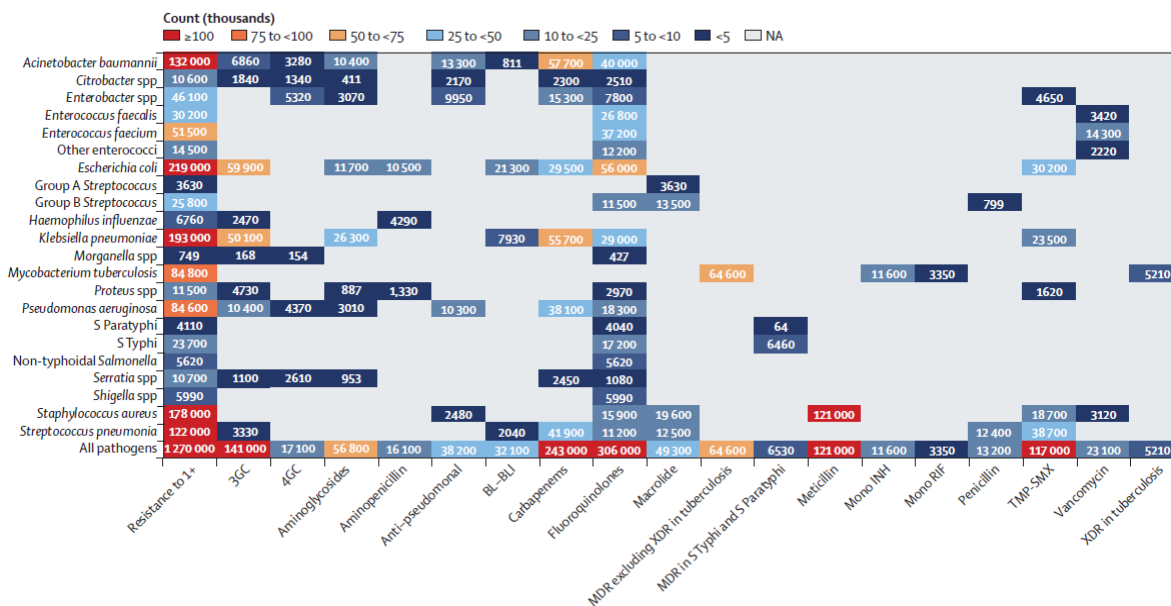
Бактериите са развили **различни механизми**, за да оцелеят в среда с антибиотична резистентност. **Температурата** е както **ключов фактор**, който засяга оцеляването на бактериите в присъствието на антибиотици, така и **характеристика** на околната среда, която **нараства драстично поради изменението на климата**. Поради това е **навременно и важно** да се следят връзките между температурните промени и **селективния натиск на антибиотичната резистентност**. Необходимо е **прилагане на мултидисциплинарен, многостепенен подход**, за да се разбере напълно как температурните промени допринасят за кризата с антибиотичната резистентност.

Човечеството в последните десетилетия бързо е **загубило голяма част от възможностите за лечение на бактериални инфекции**. Това се дължи най-вече на патогени, развиващи резистентност към важни класове антимикробни средства. Например някои щамове на *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* са развили резистентност към всички известни антимикробни лекарства (Souliet *al.*, 2008). Тази резистентност има тежки последици, като например **резистентна на лекарства туберкулоза**, която води до **над 200 000 смъртни случая в световен мащаб**, като повече от 2000 смъртни случая са причинени от мултирезистентна на лекарства туберкулоза (СЗО, 2019). Като цяло, мултирезистентните бактериални патогени **причиняват най-малко 700 000 смъртни случая в световен мащаб годишно**. Очаква се смъртните случаи, дължащи се на резистентност към антимикробни средства, да **нараснат до 10 милиона в световен мащаб, годишно до 2050 г.**

	Associated with resistance				Attributable to resistance			
	Deaths	YLLs	DALYs	YLDs	Deaths	YLLs	DALYs	YLDs
Counts, thousands								
Global	4950 (3620-6570)	189 000 (145 000-245 000)	192 000 (146 000-248 000)	2290 (1520-3450)	1270 (911-1710)	47 600 (35 000-63 400)	47 900 (35 300-63 700)	275 (161-439)
Central Europe, eastern Europe, and central Asia	283 (190-403)	7530 (5240-10 500)	7630 (5320-10 600)	102 (69-140)	73.7 (48.7-105)	1980 (1350-2790)	1990 (1360-2800)	9.95 (4.79-16.8)
High income	604 (434-824)	10 100 (6960-14 200)	10 300 (7040-14 400)	123 (79.7-183)	141 (98.6-197)	2390 (1620-3400)	2410 (1640-3420)	20.2 (12.7-31.2)
Latin America and Caribbean	338 (243-453)	9550 (6770-12 900)	9640 (6830-13 100)	97.2 (63.2-146)	84.3 (60.3-117)	2370 (1660-3310)	2380 (1680-3330)	16 (9.79-24.9)
North Africa and Middle East	256 (174-362)	9970 (6880-13 900)	10 100 (6970-14 000)	116 (73.4-176)	68.3 (45.6-99)	2590 (1770-3700)	2610 (1790-3720)	20.7 (12-33.5)
South Asia	1390 (1030-1830)	58 900 (44 800-76 300)	59 900 (45 700-77 500)	1000 (638-1550)	389 (273-538)	16 000 (11 500-21 600)	16 100 (11 600-21 700)	111 (58.5-188)
Southeast Asia, east Asia, and Oceania	1020 (678-1460)	27 500 (18 700-38 600)	27 900 (19 100-39 100)	437 (256-776)	254 (167-369)	6830 (4620-9840)	6870 (4670-9890)	45.6 (25-80.1)
Sub-Saharan Africa	1070 (847-1340)	65 800 (51 400-83 600)	66 200 (51 800-84 000)	416 (270-599)	255 (196-331)	15 400 (11 700-19 900)	15 500 (11 800-20 000)	51.1 (30.2-81.8)
Rates, per 100 000								
Global	64.0 (46.8-84.9)	2448.1 (1868.9-3170.3)	2477.7 (1889.9-3199.1)	29.6 (19.7-44.5)	16.4 (11.8-22.0)	615.1 (452.4-819.1)	618.7 (457.8-823.2)	3.6 (2.1-5.7)
Central Europe, eastern Europe, and central Asia	67.7 (45.4-96.6)	1802.5 (1253.9-2515.1)	1826.9 (1274.5-2545.4)	24.4 (16.5-33.6)	17.6 (11.7-25.3)	474.3 (323.0-667.3)	476.7 (325.2-671.0)	2.4 (1.1-4.0)
High income	55.7 (40.1-76.0)	935.3 (641.9-1310.1)	946.7 (649.8-1327.2)	11.3 (7.3-16.9)	13.0 (9.1-18.2)	220.4 (149.9-314.0)	222.3 (151.5-315.9)	1.9 (1.2-2.9)
Latin America and Caribbean	57.9 (41.6-77.6)	1633.8 (1158.7-2215.9)	1650.5 (1169.0-2236.6)	16.6 (10.8-25.0)	14.4 (10.3-20.0)	405.3 (284.8-566.6)	408.1 (286.9-570.0)	2.7 (1.7-4.3)
North Africa and Middle East	42.0 (28.7-59.5)	1637.5 (1130.4-2283.2)	1656.6 (1145.2-2300.9)	19.1 (12.1-28.9)	11.2 (7.5-16.3)	425.6 (291.2-608.4)	429.0 (293.7-611.5)	3.4 (2.0-5.5)
South Asia	76.8 (57.2-101.2)	3262.6 (2482.4-4228.2)	3318.1 (2532.9-4291.7)	55.4 (35.4-86.0)	21.5 (15.1-29.8)	885.8 (636.3-1194.6)	892.0 (643.1-1200.2)	6.2 (3.2-10.4)
Southeast Asia, east Asia, and Oceania	47.1 (31.4-67.7)	1272.6 (866.8-1789.0)	1292.8 (884.7-1811.4)	20.2 (11.8-35.9)	11.7 (7.8-17.1)	316.1 (213.9-455.7)	318.2 (216.1-458.0)	2.1 (1.2-3.7)
Sub-Saharan Africa	98.9 (78.6-124.2)	6105.3 (4770.2-7749.1)	6143.9 (4802.8-7792.2)	38.6 (25.1-55.6)	23.7 (18.2-30.7)	1432.0 (1084.6-1848.1)	1436.7 (1090.0-1853.5)	4.7 (2.8-7.6)

DALYs=disability-adjusted life-years. GBD=Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study. YLDs=years lived with disability. YLLs=years of life lost.

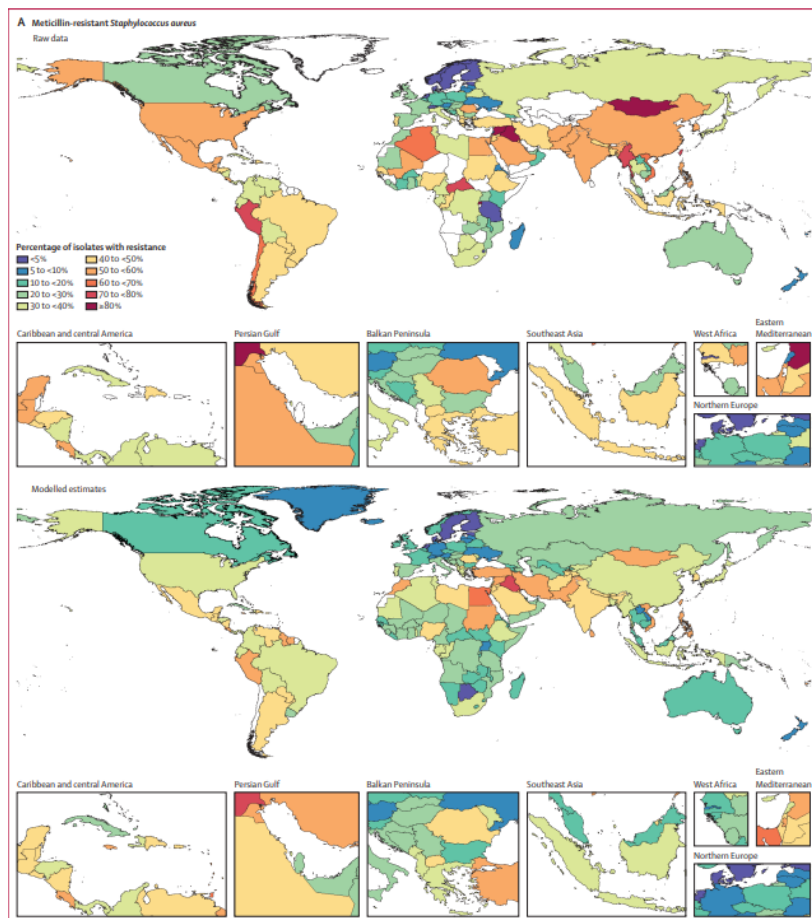
Таблица 1: Брой смъртни случаи по региони, причинени от резистентни бактерии



Фигура 1: Глобални смъртни случаи (брой), дължащи се на бактериална антимикробна резистентност (комбинация патоген-антимикробно средство), 2019 г.

Карти и актуална ситуация относно антимикробната резистентност на някои от основните патогенни причинители на инфекции: *Staphylococcus aureus*,

Mycobacterium tuberculosis, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* на Балканите и в България:



Balkan Peninsula

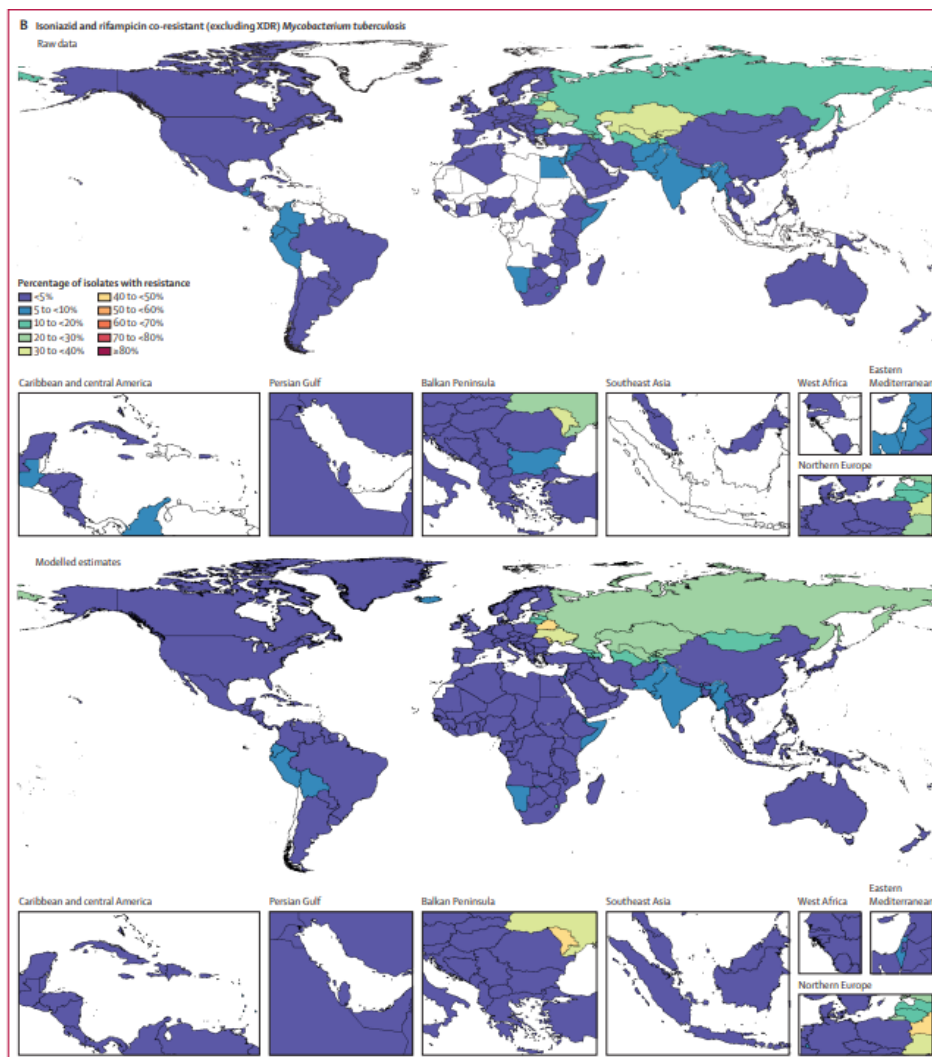


Balkan Peninsula



Сурови и статистически обработени данни за метицилин резистентни *Staphylococcus aureus*.

България попада в зелената зона с 10 до <math>< 20\%</math> резистентни изолати *Staphylococcus aureus*.



Balkan Peninsula

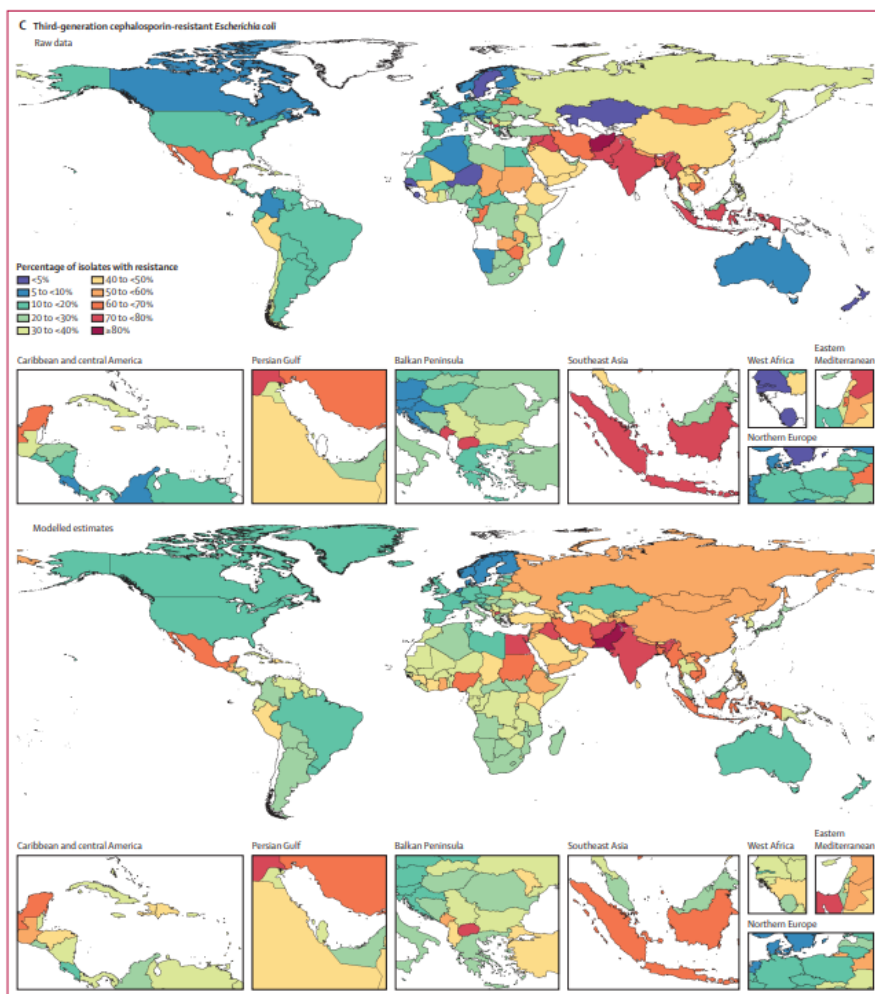


Balkan Peninsula

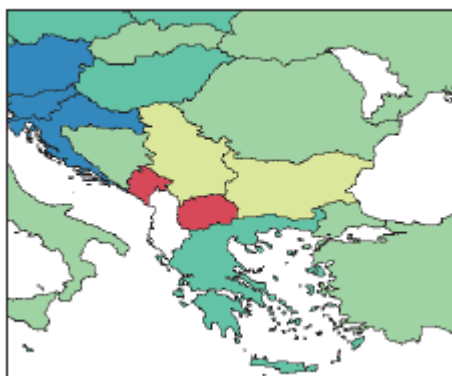


Сурови и статистически обработени данни за изониазид и рифампицин ко-резистентни *Mycobacterium tuberculosis*.

Повечето страни, които са докладвали данни попадат в лилавата зона с по-малко от 5% докладвани резистентни изолати. За съжаление **България и Русия** попадат в синята зона с 5 до < 10% и 10-20% съответно резистентни изолати *Mycobacterium tuberculosis*.



Balkan Peninsula

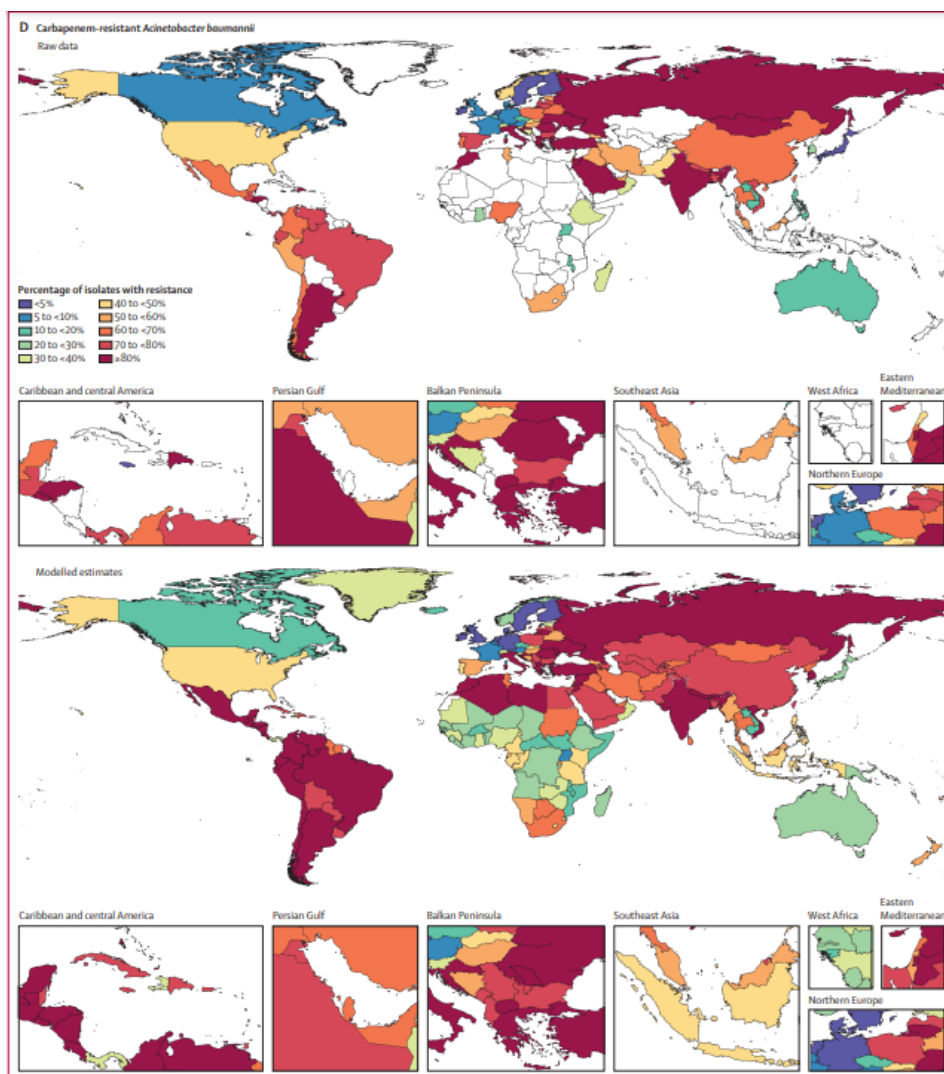


Balkan Peninsula



Сурови и статистически обработени данни за трето поколение цефалоспорин резистентни *Escherichia coli*.

Повечето страни, които са докладвали данни попадат в зоните с високи проценти от 20% достигащи до 80-90% резистентни изолати. За съжаление **България попада в светло зелената зона с 30 до <math>< 40\%</math> резистентни изолати *Escherichia coli***, което е сериозен процент резистентност, тъй като този патоген се изолира освен при животни и околна среда и при хора и от храни и води и е отговорен за голям брой заболявания. Необходим е строг и обстоен мониторинг на този патоген.



Balkan Peninsula



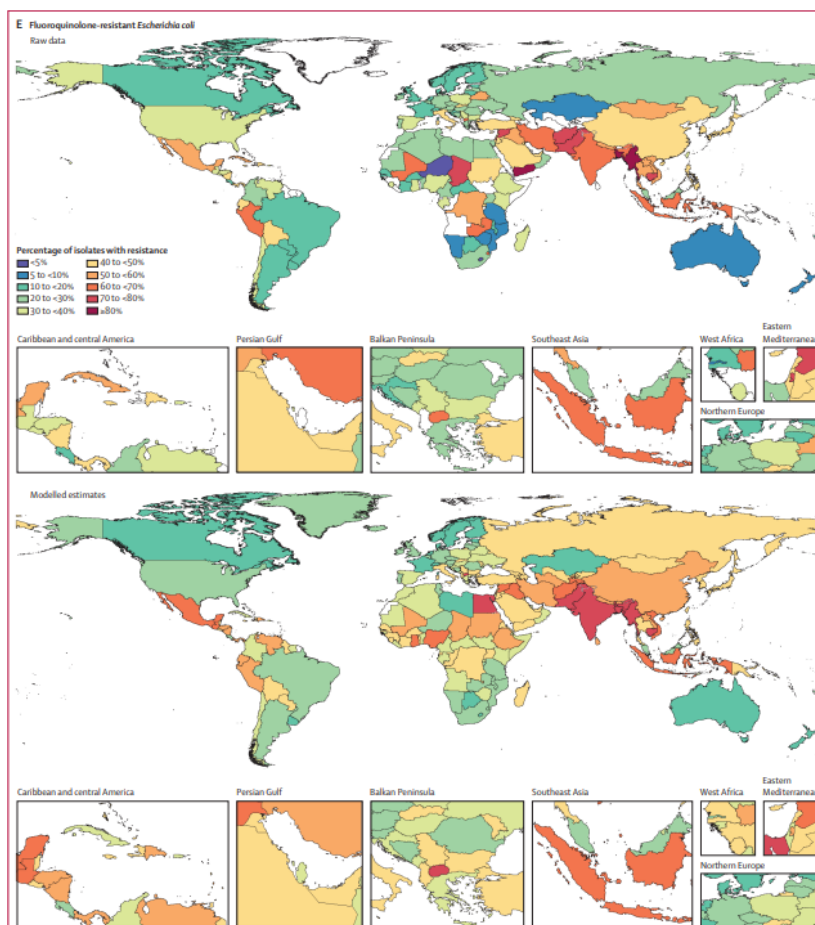
Balkan Peninsula



Сурови и статистически обработени данни за карбапенем резистентни *Acinetobacter baumannii*.

Повечето страни, които са докладвали данни попадат в зоните с високи проценти от над 80-90% резистентни изолати. За съжаление **България не се различава много от другите държави с критични нива над 70-80% резистентни изолати *Acinetobacter baumannii***, което е критичен процент резистентност. Този патоген предизвиква тежки пневмонии и е основен патоген при вътрешболничните инфекции и е отговорен за голям брой заболявания. Необходим е строг и обстоен мониторинг на този патоген. Бактерията

Acinetobacter baumannii представлява висок риск, тъй като е устойчива на почти всички антибиотици. Оказва се нечувствителна към четири различни групи антибиотици като цефалоспорици, трето и четвърто поколение, карбапенеми, флуорохинолони и ацилуридопеницилици. В резултат на това общите терапии с антибиотични активни съставки като ципрофлоксацин, цефтазидим, меропенем, имипенем, тазобактам, цефотаксим или пиперацилин вече нямат ефект.



Balkan Peninsula



Balkan Peninsula



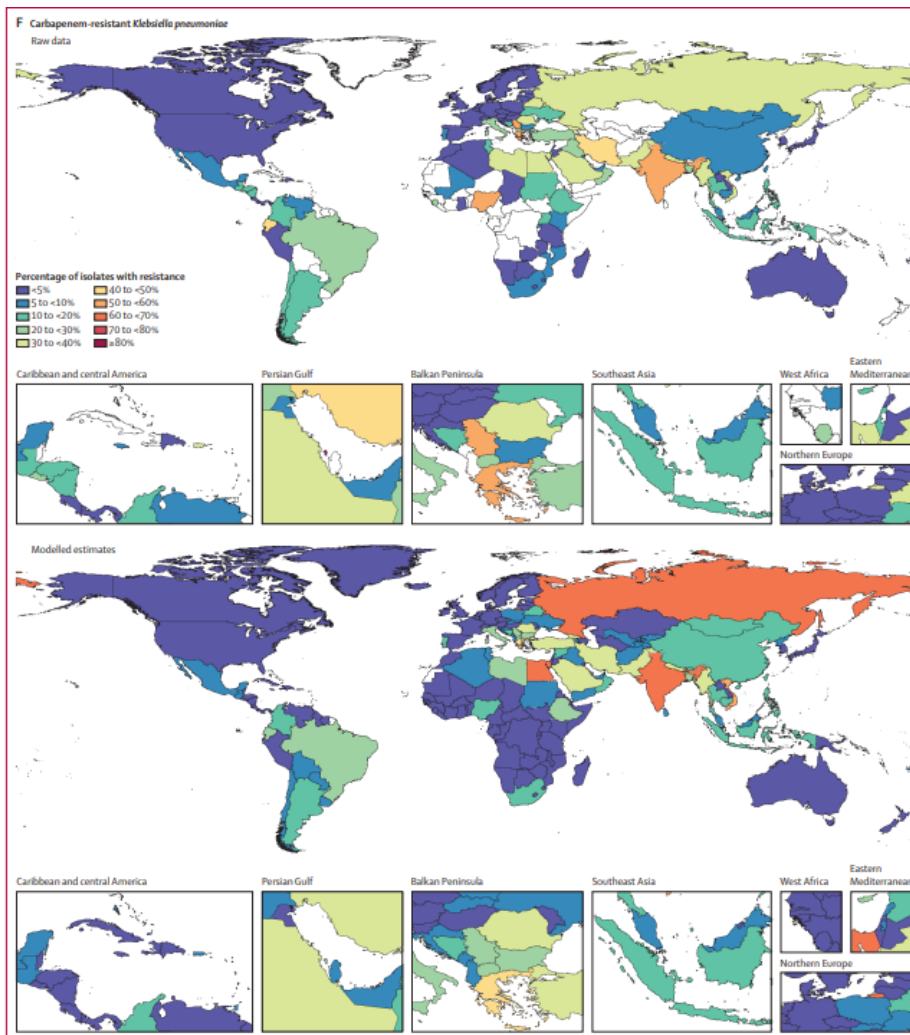
Сурови и статистически обработени данни за флуорохинолон резистентни *Escherichia coli*.

Повечето страни, които са докладвали данни попадат в зоните с високи проценти от 20% достигащи до 40-50% резистентни изолати. За съжаление България попада в светло зелената зона с 30 до <math>< 40\%</math> резистентни към флуорохинолони изолати

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
 тел. 02/4273056



Escherichia coli, което е сериозен процент резистентност, тъй като този патоген се изолира освен при животни и околна среда и при хора и от храни и води и е отговорен за голям брой заболявания. Необходим е строг и обстоен мониторинг на този патоген.



Balkan Peninsula



Balkan Peninsula



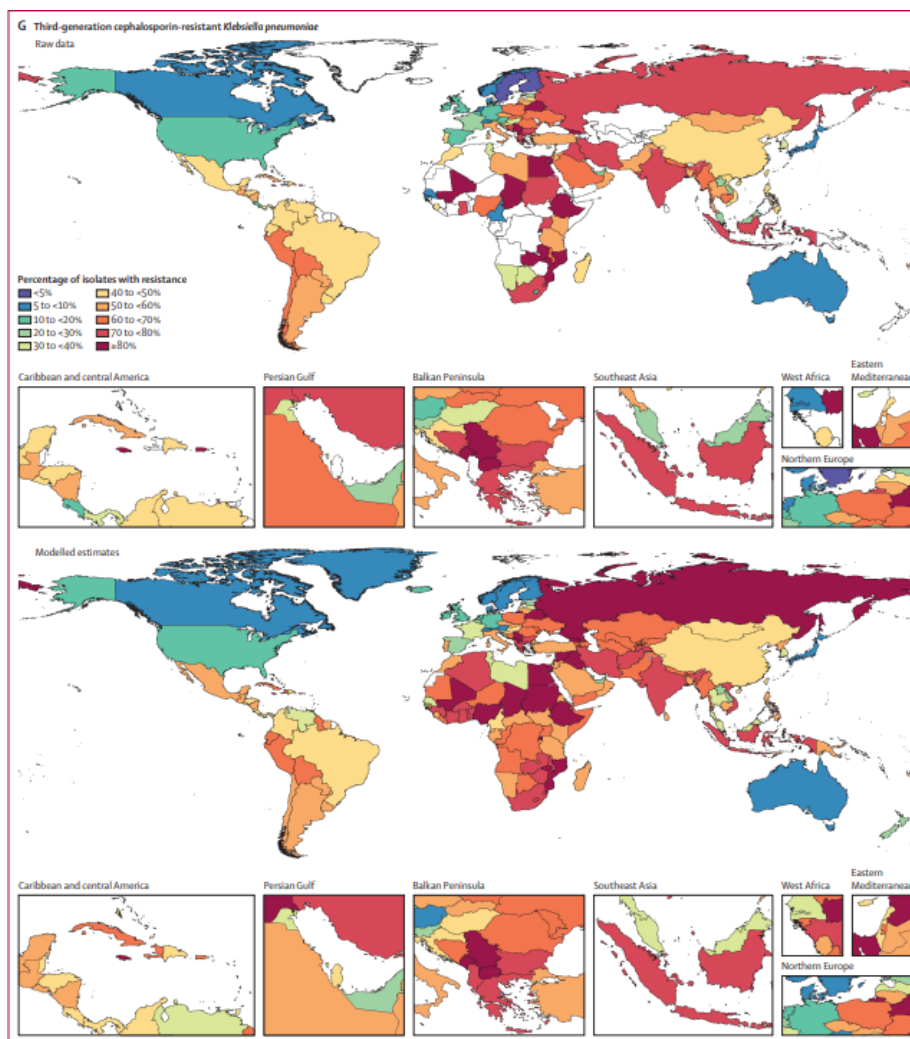
Сурови и статистически обработени данни за карбапенем резистентни *Klebsiella pneumoniae*.

Повечето страни, които са докладвали данни попадат в зоните с ниски проценти от <math>< 5\%</math> резистентни изолати. За съжаление **България попада отново в светло зелената**

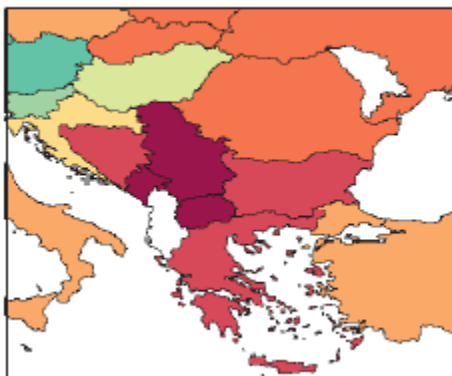
зона с 30 до < 40% резистентни към карбапенем изолати *Klebsiella pneumoniae*, което е сериозен процент резистентност.

Заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2 дълго беше лекувано с антибиотици от групата на макролидите, но без успех поради етиологията на причинителя. Коронавирусите, включително SARS-CoV-2 отслабват действието на интерферон-гама (IFN- γ), което води до компрометиране на имунитета и предразполага към **вторични бактериални инфекции, причинени от опортюнистични нозокомиални патогени, известни със способността си да развият множествена резистентност, като *Klebsiella pneumoniae*.**

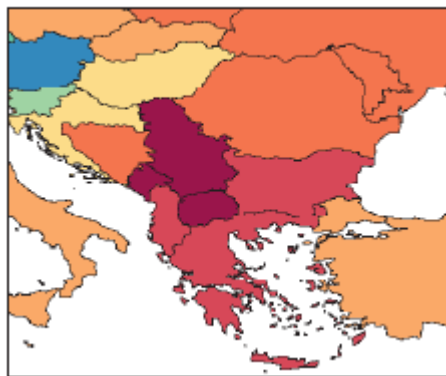
Klebsiella pneumoniae е не само основен патоген, придобиван вътреболнично, но и важен патоген, предаван с храна, който може да причини септицемия, чернодробни абсцеси и диария при хората. тъй като този патоген се изолира освен при животни и околна среда и при хора и от храни и води и е отговорен за голям брой заболявания. Необходим е строг и обстоен мониторинг на този патоген. Най-често срещаните гени за вирулентност са *fimH*, *ureA*, *wabG*, *uge* и *kfuBC*. Наличието на вирулентен и устойчив на антибиотици *K. pneumoniae* в храните представлява **потенциална опасност за здравето на потребителите**. Тези карти и констатации подчертават **важността на наблюдението на *K. pneumoniae* в храните**.



Balkan Peninsula



Balkan Peninsula



Сурови и статистически обработени данни за трето и четвърто поколение цефалоспорин резистентни *Klebsiella pneumoniae*.

Повечето страни, които са докладвали данни попадат в зоните с високи проценти от над 80-90% резистентни изолати. За съжаление **България не се различава много от другите държави с критични нива над 70-80% резистентни изолати *Klebsiella pneumoniae***, което е **критичен процент резистентност**. Този патоген предизвиква тежки пневмонии и е основен патоген при вътреболничните инфекции и е отговорен за голям брой заболявания. Необходим е строг и обстоен мониторинг на този патоген. Както стана ясно и по-горе, този патоген има способността да развива мултилекарствена резистентност и носи множество гени за вирулентност. Изолира се както от болни пациенти, така и от храни, което представлява висок риск.

Антимикробната резистентност се среща в болниците, общностите, в селскостопанските среди и в околната среда. В **стопанствата, промишленото селско стопанство и аквакултурите се наблюдава злоупотреба или прекомерна употреба на антибиотици** за резистентни към антибиотици бактерии както при животни, така и при растения (*Van Boeckel et al., 2017*). Например, **антибиотици**, използвани в промишленото земеделие, обикновено не се използват за лечение на бактериални инфекции, а за **насърчаване на по-бърз растеж на животните**. Тази „антибиотична злоупотреба“ насърчава развитието на резистентни към лекарства бактерии. Освен това малки дози от антибиотиците се освобождават в околната среда - в реки, езера, почви - посредством урина, изпражнения, оборска тор и фармацевтични отпадъци. Тези сублетални дози само намаляват бактериалния растеж в сравнение с растежа при липса на антибиотици (*Andersson and Hughes, 2014*), докато по-високите концентрации на антибиотици или напълно спират растежа, или убиват бактериите.

Бактериите са развили три основни механизма за оцеляване и растеж в присъствието на антибиотици (*Brauner et al., 2016; Balaban et al., 2019*). Първият механизъм е **посредством физиологични промени на популацията**, които забавят растежа - явление, известно като **толерантност** (*Handwerker, Tomasz, 1985; Kester and Fortune, 2014*). Друг механизъм за оцеляване на бактериалните популации е **забавен растеж или нерастящи популации**, което осигурява временно оцеляване на антибиотичния натиск (*Balaban et al., 2004; WA- Kamoto et al., 2013*). И накрая, бактериите развиват **генетични мутации, които водят до оцеляване на бактериите**

при по-високи концентрации на антибиотици за по-дълги периоди, което води до резистентност. **Факторите на околната среда**, като температурна амплитуда, рН и наличност на хранителни вещества, **променят тези механизми и също шансовете за оцеляване на бактериите в присъствието на антибиотици.**

През последните години става ясно, че **температурата играе ключова роля в клетъчните, физиологичните, екологичните и еволюционните процеси, които влияят на оцеляването на бактериите.**

Антимикробна резистентност, продоволствени системи и изменение на климата

Антимикробната резистентност е една от най-големите заплахи за световното здраве, продоволствената сигурност и развитието днес. Всяка година антимикробната резистентност убива 700 000 души по целия свят. Ако скоро не бъдат предприети драматични действия, този брой може да се увеличи и да достигне десет милиона смъртни случая годишно до 2050 г. Бързата поява на антимикробни резистентни инфекции се засилва от безразсъдната употреба на антимикробни средства в хуманната и ветеринарната медицина и в селскостопанския сектор. Употребата на антимикробни средства се счита за най-важният фактор, водещ до резистентност.

Консумацията на месо нараства с нарастването на световното население, което води до разрастване на стадата продуктивни животни и птицевъдството, където антибиотиците често се използват за лечение, профилактика и насърчаване на растежа, за да се гарантира безопасна и достатъчна храна. **Нарастващото световно население, температурата и нарастващото търсене на храни оказаха огромен натиск върху веригите за доставка на храни и продоволствените системи.** Отчасти поради загрижеността на обществеността относно антимикробната резистентност, хранително-вкусовата промишленост бавно се отдалечава от животновъдството и месото, пълно с антибиотици. Напоследък **климатичният фактор**, като например повишаването на температурата в световен мащаб, също се счита, че **допринася за появата на антимикробна резистентност.**

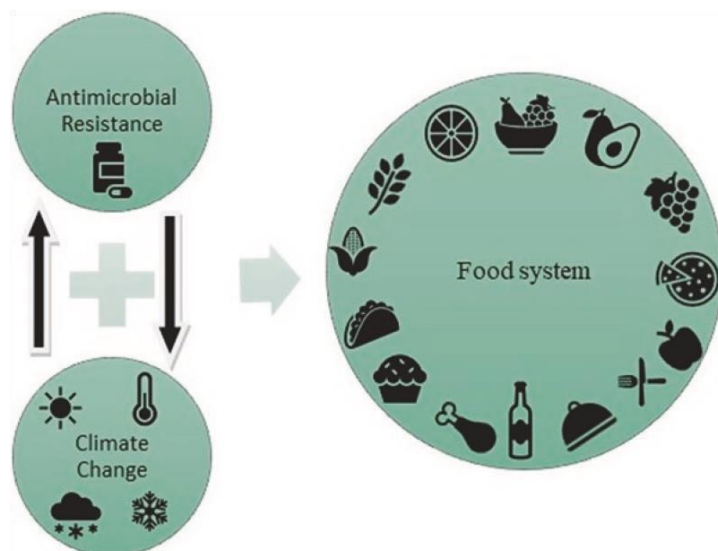
Установено е, че интегрирането на антимикробната резистентност в по-широкото универсално здравно осигуряване, устойчивото развитие, продоволствената система и програмите в областта на околната среда е от ключово значение както за увеличаването на мащаба, така и за продължаването на усилията за справяне с антимикробната резистентност. Установена е **положителна корелация между повишаването на температурата и повишаването на антимикробната резистентност.** Тези текущи предизвикателства предполагат, че тежестта на антимикробната резистентност може да бъде значително подценена в контекста на нарастващото население и изменението на климата.

Въведение

Като се има предвид, че световното население се очаква да достигне 9 милиарда до 2050 г., световното търсене на храни също се очаква да нарасне много пъти (*Guillou, Matheron 2014*). Биологичното разнообразие на тази планета постоянно се променя

поради антропогенни дейности, които са по-очевидни след индустриалната революция. За да се отговори на нарастващото търсене на храна, е въведено интензивно животновъдство, в което антимикробните средства се използват за три основни цели: терапевтична употреба за лечение, профилактична употреба за предотвратяване на огнище на заболяване и насърчаване на растежа (*Van Boeckel et al. 2019*). Въвеждането на **антимикробни средства в производството на продуктивни животни е допринесло за подобряване на здравето и производителността на животните и е осигурило продоволствена сигурност в световен мащаб. Прекомерната употреба на антимикробни средства в интензивното животновъдство обаче е довела до появата на антимикробна резистентност** (*Van Boeckel et al. 2019*). Наложително е да се разгледа въздействието на антибиотиците и резистентността на бактериалните патогени към антибиотици върху безопасността на храните. Безопасността на храните е свързана и с целите за устойчиво развитие, по-специално с цел за устойчиво развитие 2 - нула глад и цел за устойчиво развитие 3 - здраве и благосъстояние (СЗО 2019). **Хранителните продукти на животинска основа, включително месо, мляко и яйца, често са замърсени с бактерии и по този начин е вероятно да представляват основният път за предаване на резистентни бактерии и гени на резистентност от продуктивните животни към хората.** Прекият контакт с животни или с околната среда в стопанствата също може да включва разпространението на антимикробна резистентност. Плодовете и зеленчуците, замърсени с животински отпадъци или замърсена вода, също могат да представляват път за пренос. По този начин антибиотичната резистентност е предизвикателство за безопасността на храните (*Founou et al. 2016 Г.; FANZO et al. 2018*).

Изменението на климата, антимикробната резистентност и световната продоволствена сигурност се превърнаха в решаващи въпроси в днешно време. Тези заплахи изискват спешни действия за предотвратяване на кризата в областта на общественото здраве. **Изменението на климата може да доведе до увеличаване на разпространението на вектори, замърсяване на водата и зачестяване на хранителните взривове, напр. огнища на холера и Зика вирусни инфекции.** Освен това появата на *Nipah*- и *Hantavirus* е тясно свързана с екстремните метеорологични условия. **До 2030 г. болестите, дължащи се на изменението на климата, ще доведат до над 250 000 смъртни случая** (*Chan, 2017*). Антимикробната резистентност и свързаните с изменението на климата инфекциозни заболявания могат да доведат до световна финансова криза. От друга страна, заплахата за световната продоволствена сигурност се влошава поради нарастващите предизвикателства, свързани с антимикробната резистентност и изменението на климата. Световното търсене на храни се е увеличило (ФАО, 2009) с течение на времето и поради нарастването на населението, особено в държавите с ниски и средни доходи, където снабдяването с основни храни често е застрашено. Съществува **необходимост от съгласуваност между правителствени, частни и други сектори във връзка с решаването на проблема с антимикробната резистентност.**



Фиг. 2: Антимикробна резистентност, изменение на климата и продоволствена система: Антимикробната резистентност има силна връзка с климатични фактори като температура, топлина, вятър, дъжд и др. Обратно, микробната биомаса има силна тенденция да променя съдбата на климатичните компоненти. Синергичното въздействие на антимикробната резистентност и изменението на климата допълнително затруднява продоволствената система както в качествено, така и в количествено отношение.

Целта на настоящият материал е да се обърне внимание на взаимовръзките на антимикробната резистентност и изменението на климата с продоволствената сигурност и безопасността на храните. Друга цел на тези материали е да се предостави информация за вземане на навременни и адекватни решения при търговията с хранителни продукти от животински произход на национално и международно равнище, като се обърне специално внимание на антимикробната резистентност, която би могла да се разпространява и чрез храни.

Антимикробна резистентност

Първият революционен пробив в областта на медицината датира от откриването на пеницилина от сър Александър Fleming през 1928 г., което бележи началото на златната ера на антибиотиците. Антибиотиците са били революционно решение в медицината, като са облекчавали тежестта на инфекциозните заболявания в световен мащаб. За съжаление, тази антибиотична ера продължи няколко десетилетия, тъй като **бактериите развиват резистентност към съществуващите антибиотици** и поради липсата на откриване на нови антибиотици. Антимикробната резистентност се определя като развитие на резистентност срещу антимикробните лекарства, използвани за инхибиране или унищожаване на бактериалния растеж. Доказано е, че **прекомерната употреба и злоупотребата с антимикробни средства както при хората, така и при животните, ускоряват селекцията и появата на резистентни микроорганизми** към множество антимикробни средства. Инфекциите, причинени от мултирезистентни бактерии са все по-често срещани и представляват сериозен проблем за общественото

здраве по целия свят (Holmes et al. 2016). Тези мултирезистентни бактерии се наричат „superbugs“ и Световната здравна организация предупреди за връщане назад към „постантибиотичната ера“, което ще доведе до чести нелечими инфекции и до това малки наранявания или хирургични процедури да бъдат фатални (Nathan and Cars 2014).

Задаващата се заплаха от антимикробна резистентност вече не е ново явление. Сър Александър Флеминг също прогнозира вероятността от появата на антимикробна резистентност в момента на получаване на неговата нобелова награда през 1945 г. Увеличеното използване на антибиотици означава по-силна и по-продължителна експозиция на антибиотиците на бактериите, което от своя страна налага селективен натиск върху микробните общности да поддържат популацията си. **Консумацията на антибиотици е един от ключовите фактори, които допринасят за развитието на резистентност сред бактериите поради селективния натиск (Baym et al. 2016; Pouwels et al. 2018).** Скрытият проблем на селективния антибиотичен натиск е, че коменсалните бактериални видове ненужно се излагат на антибиотици, които насърчават резистентността дори при непатогенни/коменсални бактерии. Освен това **междувидовият и вътревидовият генен обмен допълнително води до сериозни и потрудни за лечение инфекциозни заболявания (Naylor et al. 2018).** Хоризонталните механизми за трансфер на гени се считат за един от най-често срещаните механизми за трансфер на гени за антибиотична резистентност в допълнение към вертикалния трансфер на гени. Селективният антибиотичен натиск може да предизвика **хромозомни мутации, придаващи резистентност към антибиотици**, които могат да се прехвърлят вертикално към следващите микробни поколения. Като алтернатива, много гени, отговорни за лекарствената резистентност, се намират на плазмиди или на транспозони, които могат да бъдат прехвърлени между видовете и вътревидово чрез хоризонтален генен трансфер (Holmes et al. 2016; O'Neill 2016b). Важно е да се подчертае, че освен прекомерната употреба на антимикробни средства съществуват и други природни и екологични фактори като изменението на климата, които също „неусетно“ предизвикват промяна в появата на антибиотична резистентност (Wellington et al. 2013). Например, неотдавнашно проучване показва **повишена степен на резистентност към антибиотици с повишаване на местната температура в САЩ.** Нарастващ процент на резистентност към антибиотици е установен при три често срещани патогена *Escherichia coli* (4,2%), *Klebsiella pneumoniae* (2,2%) и *Staphylococcus aureus* (2,7%). Освен това увеличение е установено, че степента на резистентността към антибиотици е към повечето класове антибиотици, включително флуорохинолони, бета-лактами, сулфонамиди, тетрациклини, аминогликозиди, хидантоини и карбапенеми. Поради това **изменението на климата следва също да се разглежда като фактор, допринасящ за увеличаване на антимикробната резистентност (MacFadden et al. 2018).** Друго неотдавнашно проучване установи нова връзка между антимикробната резистентност и изменението на климата и разкри два аспекта: че прогнозираната антимикробна резистентност в различните общества и в системата на здравеопазването се приписва значително на климатичните фактори. Освен това **изменението на климата би могло да доведе до повишаване на антимикробната резистентност**, по-специално на резистентността към карбапенем (Kaba et al. 2020). Това явление може да се счита за

вярно и за други региони в световен мащаб. Механизмите, които са в основата на повишаването на температурата и резистентността към антибиотици, повдигнаха въпроси относно поведението на транспозоните и мобилните генетични елементи, носещи гени на антибиотична резистентност. Изменението на климата, дължащо се на глобалното затопляне, предизвикано от антропогенни фактори, може да бъде причина за повишена резистентност сред патогените (*MacFadden et al. 2018; Cavicchioli et al. 2019*). Природните и глобалните **фактори на околната среда са довели до появата на няколко нови мобилни генетични елемента и плазмиди, за които е известно, че пренасят нова антибиотична резистентност**, като новата метало-0-лактамаза, наречена *New Delhi metallo-0-lactamase (NDM-1)* (*Walsh et al. 2011*), **OXA-48-подобни карбапенемази** (*Poirel et al. 2012*) и плазмид медирана резистентност към колистин **mcr-1** (*Liu et al. 2016*).

Изчислено е, че антимикуробната резистентност може да убива десет милиона души всяка година след 2050 г., ако не бъдат предприети спешни действия (*O'Neill 2016b*). Освен това антимикуробната резистентност има голям потенциал да доведе 24 милиона души до крайна бедност (*IACG, 2019*). Доказано е, че всяка година около 70 000 души умират поради резистентни към лекарства инфекции; стойността обаче далеч надхвърля и достига **5,7 милиона смъртни случая годишно поради nelечими инфекции в страните с ниски средни доходи** (*Daulaire et al. 2015; O'Neill 2016b*). Според докладите на Световната здравна организация антимикуробната резистентност е достигнала **тревожно ниво по целия свят**. Глобалната система за наблюдение на антимикуробната резистентност (*GLASS*) анализира данни от 22 държави и 50 000 изолати, съобщавайки за *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae u Salmonella spp.* като **най-често срещаните патогени** (*Tornimbene et al. 2018*). Друг доклад на Организацията за икономическо сътрудничество и развитие (ОИСР) определи антимикуробната резистентност като „най-голямата заплаха за съвременната медицина“ и е изчислила, че инфекциите, причинени от резистентни към лекарства бактерии, имат потенциал да убият 2,4 милиона души в Европа, Северна Америка и Австралия до 2050 г. (ОИСР 2018). В Съединените щати всяка година се наблюдават 2,8 милиона резистентни към антибиотици инфекции, което води до 35 000 смъртни случая (*CDC, 2019*). Смъртта на десет милиона живота е прогнозирана в доклада на *O'Neill* и екип, в който допълнително се подчертава **спешната необходимост от глобална система за наблюдение, която да приеме конкретни мерки за намаляване или справяне със заплахата** (*O'Neill 2016a*).

Chokshi и колеги са идентифицирали различни видове допринасящи фактори, включително социално-икономически фактори за антимикуробна резистентност в държавите с високи доходи и държавите с ниски средни доходи. **Основните фактори** в развиващите се страни са **липсата на надзор на развитието на резистентност, лошото качество на наличните антибиотици, клиничната злоупотреба и лесната наличност на антибиотици**. Изчислено е, че **73 % от продаваните в световен мащаб антимикуробни средства се използват при продуктивни животни**, което допълнително подкрепя твърдението, че увеличаването на резистентни към антибиотици инфекции при животните, както и при хората, се дължи на профилактичното и стимулиращо растежа използване на антибиотици (*Van Boeckel et al. 2019*).

Антимикробна резистентност		Референции
Настоящ сценарий	700 000 годишно антибиотични инфекции и смъртни случаи в световен мащаб	<i>O'Neill 2016b</i>
	5,7 милиона смъртни случаи, които подлежат на лечение с антибиотици, се случват годишно, като по-голямата част от смъртните случаи се случват в държави с ниски и средни доходи поради липса на достъп до антибиотици.	<i>Daulaire et al. (2015)</i>
	23 000 смъртни случая поради мултирезистентна туберкулоза и половин милион нови случая всяка година	СЗО (2018)
	2,8 милиона инфекции с резистентни бактерии и 35 000 смъртни случая всяка година в САЩ	<i>Redfield (2019)</i>
Бъдещ сценарий	10 милиона смъртни случая до 2050 г., дължащи се на антимикробна резистентност	Група на Световната банка (2017)
	Очаква се 24 милиона души да изпаднат в крайна бедност до 2030 г. поради антимикробна резистентност	<i>Inter Agency Coordination Group IACG (2019)</i>
	2,4 милиона души биха могли да умрат в държави с високи доходи между 2015—2050 г.	Организация за икономическо сътрудничество и развитие (ОИСР) (2018)
	Прогнозирани са 2 милиона смъртни случая в Индия	<i>Dixit et al. (2019)</i>

Таблица 2: Свързани с антимикробната резистентност смъртни случаи и прогнози и настоящи сценарии

Изменение на климата

Изменението на климата е явление на дългосрочна промяна в глобалните или регионалните климатични модели и последиците от него се усещат както на световно, така и на местно равнище. Ефективните стратегии за адаптиране към здравеопазването зависят до голяма степен от настоящия здравен статус на населението. В действителност този здравен статус често е един от най-важните фактори за определяне на

въздействието на изменението на климата върху здравето (Chan 2017; Hodson 2017). Потенциално катастрофално **изменение на климата** се наблюдава **поради нарастващите парникови газове, обезлесяването и интензивното производство на продуктивни животни за месо** (Ripple et al. 2017). Основният акцент се поставя върху преминаването от икономически растеж към „*conservational economy*“, което прави антропогенните дейности да работят по-цялостно за контролиране на изменението на климата (Ripple et al. 2018). Въпреки това все още липсват много познания за връзките между микроорганизмите и антропогенното изменение на климата.

Агро-хранителна верига

Храната е необходимостта на живите организми, тъй като е най-често срещаният източник за осигуряване на енергия на хората и животните. Различни хранителни компоненти, видове и съставки помагат при извършване на естествени метаболитни реакции. По този начин продоволствената система е система, обединяваща няколко природни и екологични системи - от обикновена доставка на хранителни продукти до множество взаимосвързани мрежи (Hospes and Brons 2016; Bene et al. 2019). Продоволствената система има взаимовръзка с други текущи предизвикателства, които могат пряко или косвено да засегнат устойчивото развитие на селското стопанство и безопасността на храните.

Продоволствената система сама по себе си е отговорна за разхищението, разграждането, емисиите на парникови газове и изчерпването на природните ресурси, както и за загубата на биологично разнообразие. **Осигуряването на все по-нарастващото население със здравословна храна**, включително храна без антибиотици, от устойчиви продоволствени системи, е непосредствено **предизвикателство** (Frank et al. 2019). Пътят към подхода за устойчивост в продоволствената система е насочен към целите на ООН за устойчиво развитие. Основните характеристики на целите за устойчиво развитие са **развитието на мира и просперитета в света за по-добър и здравословен живот** (ООН, 2019). Продоволствената система е компрометирана през годините поради заплахите от попадане на резистентни към антимикробни средства патогени в хранителната верига. По-специално интензивното животновъдство е разчитало на употребата на антибиотици (Antonelli et al. 2019) не само с цел лечение и предотвратяване на инфекциите, а и с цел наддаване на тегло и бърз растеж. Употребата на антибиотици за растеж обаче е влошила сценария, тъй като антимикробните средства се използват на субтерапевтично ниво (Kirchhelle, 2018).

Безопасността на храните, продоволствената сигурност и здравословното хранене са трите основни характеристики на системата за здравословно хранене. И трите характеристики работят координирано теоретично, но практическото влияние на всеки компонент е различно (Walls et al. 2019).



Фиг. 3: Хранителната система има силни връзки с други системи като околна среда, общество, здраве (Singer et al. 2016г.), икономика и политика (Collignon et al. 2015). Всички тези измерения имат влиятелна роля в развитието и разпространението на антимикробната резистентност, като по този начин застрашават продоволствената система.

Първи стълб

Първият стълб е **наличието на храна**, което се отнася до възможността за предлагане на храни, включително от производството, разпространението и обмена на храни. Производството на храни **зависи от няколко физически и екологични фактора**, като земя, почва, прибиране на реколтата, управление, подбор на култури и т.н. **Климатичните фактори** могат да **увеличат или намалят производствения темп** на културите (Gregory et al. 2005). Валежите и подпочвените води са двата основни източника на напояване на културите. Нестабилността на метеорологичните и климатичните условия може лесно да наруши екоравновесието и по този начин да доведе до по-малко производство. Освен това ненадеждните селскостопански практики, ерозията на почвата и урбанизацията също ограничават производствата на храна (Godfray et al. 2010). Потребителите се увеличават с всеки изминал ден поради нарастващия брой на населението. **Климатичните фактори, температурата и антимикробната резистентност** могат **значително да навредят на обмена или търговията на национално и международно равнище** (ФАО, 2017). Понастоящем създателите на политики трябва да помислят за алтернативна договореност на политическа, финансова и изключително безопасна търговска система за справяне с антимикробната резистентност в хранителната верига (George, 2019).

Хранителна система Ключови аспекти Walls et al., 2019	Продоволствена сигурност Четири стълба Schmidhuber u Tubiello, 2007
--	--

1. Продоволствена сигурност	1. Наличност
2. Безопасност на храните	2. Стабилност
3. Здравословно хранене	3. Достъп
	4. Използване

Таблица 3: Продоволствена система и четири основни стълба на продоволствената сигурност

Втори стълб

Вторият стълб е **достъпът до храна**; това означава храна, която може да бъде разпределена на дадено място и достъпна за обикновените хора. Този стълб се намира в силна връзка с глада и недохранването, тъй като невъзможността за достъп до храна на населението се дължи на бедността или на недостига на храна (ФАО, 2017). Достъпът до храна е категоризиран в два вида. Първият е пряк достъп; човешката способност да произвежда храни чрез различни подходи в селското стопанство, а вторият е икономическият достъп, при който човек зависи от закупуването от първо място или от първичен източник на производство. И двата вида достъп се различават по своето естество и зависят от демографските и регионалните тенденции в дадена област (Egal 2019).

Трети стълб

Усвояването и използването на храните е третият стълб на продоволствената сигурност, свързан с метаболизма на храните. Продоволствената несигурност създава риск за усвояването на храната. Целият процес на производство на храни до консумация на храни и основните етапи на пречистване, готвене и съхранение решават пътя на усвояване на храната. Използването и усвояването на храната зависи и от хранителните предпочитания, избора на храна, емоционалното и психологическото благосъстояние, а смущенията в метаболизма създават нарушения в усвояването на храната. Освен това наличието на микроби, особено на паразити, намалява усвояването на храната. За да се справи с това, подходящото образование и спазването на високи санитарно-хигиенни условия могат да ограничат разпространението на болести (ФАО, 2017).

Четвърти стълб

Продоволствената стабилност е четвъртият стълб, в който се говори за поддържането на храната във времето. Докато липсата на баланс в производството на храни, потреблението, обмена, търговията и епидемиите причинява бедствия в общностите, болестите, носени от храната, са често срещани сред тях. Антимикробната резистентност и изменението на климата са свързани с нестабилността на храните в преходни периоди, сезонни ритми и хронични промени поради природни бедствия (ФАО 2017; Egal 2019).

Взаимовръзка между микробите и изменението на климата

Микроорганизмите присъстват повсеместно в естествената среда. Микробните видове имат голям потенциал за промяна на климата и динамично променящият се климат също оказва селективен натиск върху микробните съобщества. Важно е да се разбере, че взаимодействието между микробите и изменението на климата не само се отразява взаимно, но оказва въздействие върху екосистемите (*Hutchins et al. 2019*). **Изменението на климата оказва огромно въздействие върху микроорганизмите за производство на храни** (бактерии и плесени). Някои микроорганизми осъществяват процеса ферментация, което води до производството на алкохоли, органични киселини и естери (*Terefe, 2016*). Тези химични съединения играят **основна роля за съхраняването и генерирането на нови хранителни продукти. Нарушаването на оптималните условия на околната среда обаче оказва значително влияние върху процеса на производство и съхранение на храни.** Например CO₂ се произвежда при ферментацията на захари от *Saccharomyces cerevisiae*, което придава пореста форма на хляба и хлебните изделия. Бактериалните видове (*Lactobacillus, Lactococcus, Bifidobacterium*) произвеждат ферментирани млечни продукти (*Hungaro et al. 2014*). Различните видове *Penicillium roqueforti* и *Penicillium camemberti* произвеждат сирене при оптимална температура от 15°C, докато при 25°C тези бактерии произвеждат микотоксини, които са много вредни и устойчиви както на топлина, така и на химикали (*Hungaro et al. 2014*).

Ролята на микроорганизмите е пренебрегната в трудния въпрос за изменението на климата. Поради огромното микробно разнообразие и реакцията на промените в околната среда е трудно да се определи микробната роля в екосистемата. Тяхното огромно разнообразие и разнообразните им отговори към промените в околната среда правят определянето на ролята им в екосистемата трудна (*Cavicchioli et al. 2019*). Микробните общности и изменението на климата заедно действат по отношение на микробиома, сухоземния биом и микробиома в селскостопанска среда.

Морският биом е един от най-големите съществуващи биоми на земната повърхност, който съставлява почти 70%. Според „Преброяването на морския живот“ 90% от микробната маса е морска биомаса. Както на повърхността, така и по-дълбоко в океана, фототрофичните микроорганизми разчитат на енергия. Първият поглъща слънчевата светлина, докато другият си набавя енергия от органични и неорганични вещества (*Jorgensen u Boetius 2007*). В допълнение към тях половината от фиксирането на CO₂ и половината от производството на кислород (O₂) в световен мащаб се извършват от морския фитопланктон. Това подчертава **значението на микробните общности за поглъщането и рециклирането на важни елементи в атмосферата като въглерода (C), азота (N) и поддържането на климата.** От друга страна, ако настъпи значителна промяна в климата, дължаща се или на човешката дейност, или на други фактори, това ще засегне морските микробиоми, а оттам и климата.

От друга страна, земната биомаса е повече от 100 пъти по-голяма от морската биомаса. Сред тях растенията съставляват огромен дял и извършват половината от първичното нетно производство в световен мащаб (*Bar-On et al. 2018*). Интересното е, че $1,2 \times 10^{30}$ бактериални и археални клетки съществуват на земята (*Flemming u Wuertz*

2019), подчертавайки тяхната жизненоважна роля за поддържането на баланса на живота. Микроорганизмите на земната среда също регулират въглерода, съхраняван в почвата и скалите. Растенията също абсорбират CO₂ по време на фотосинтезата. Като алтернатива, по време на автотрофното дишане от растенията и хетеротрофното дишане, CO₂ се връща обратно в атмосферата.

Други климатични фактори оказват пряко влияние върху баланса, като например затоплянето и степента на засушаване, докато непреките ефекти, като например промяната в дела на почвените микробиоми и **покачването на CO₂, отново застрашават климата чрез повишаване на глобалното затопляне** (*Singh et al. 2010; Ballantyne et al. 2017*). **Въздействието на изменението на климата** върху земята често води до **загуба на естествени местообитания**, както и до **намаляване на биологичното разнообразие** (*Lanz et al. 2018*), предимно от микроорганизмите (*Dai et al. 2018*). Нарушеното микробно равновесие на земята в крайна сметка забавя ефективността на необходимите естествени процеси, които първоначално се очаква да поддържат здрава екологична система и да не водят до изменение на климата.

Антимикробна резистентност и изменение на климата: взаимовръзка с хранителната система

Изправени сме не само пред **изменението на климата**, но и пред **намаляващото биологично разнообразие, недостига на плодородна земя, увеличаване на влажните зони и замърсяването**. Биологичното разнообразие на различните организми бързо намалява поради антропогенните дейности, което предполага, че биологичното разнообразие на специфични за гостоприемника микроорганизми също ще намалее. **Липсват достатъчни познания за връзките между микроорганизмите и антропогенното изменение на климата.**

Въпреки че микроорганизмите са от решаващо значение за регулирането на изменението на климата, те рядко са в центъра на изследванията относно изменението на климата (*Cavicchioli et al. 2019*). Човешката популация оказва постоянно драматично въздействие върху системата за производство на храни, качеството на въздуха и водата и излагането на хората на инфекциозни заболявания, причинени от резистентни към лекарства патогени. Промените в естествените животоподдържащи системи вече оказват въздействие върху здравето на хора и животни и се очаква да предизвикат голяма част от глобалната тежест на инфекциозните заболявания (*Robinson et al. 2018*). **Системите, факторите, компонентите и водещите фактори оказват влияние помежду си по сложен и различен начин, пряко или непряко.** Развитието на здравословни хранителни системи изисква също така **балансирано взаимодействие между околната среда, здравеопазването, политиката, икономиката и обществото.** Трябва да се отбележи, че антимикробната резистентност, изменението на климата и продоволствената система са част от една екосистема и следователно имат силна връзка помежду си. Така например почти 400 000 души умират всяка година поради нововъзникнали или изменени болести поради въздействието на изменението на климата върху производството, преработката и потреблението на храни (*Intergovernmental Panel on Climate Change, 2014*). Антимикробната резистентност е все

по-голяма загриженост за създателите на политики, тъй като от 1987 г. насам не е имало създаден и регистриран нов клас антибиотици (*Nelson et al. 2019*). Според оценките на Организацията за храна и земеделие **820 милиона души са засегнати от недостиг на храни поради последиците от изменението на климата** (ФАО и др. 2019). Това представлява значителна заплаха за световната продоволствена сигурност.

Продоволствената система е съществена и неразделна част от цялата жива биомаса, както сухоземна, така и морска. Растенията, животните и микроорганизмите са живи организми и са участвали в производството, потреблението и емисиите на енергия. Те приемат и излъчват различни форми на енергии на различни етапи от своя цикъл. Взаимосвързаните измерения и охарактеризирането на продоволствените системи, икономиката, политиката, околната среда, здравеопазването и обществото, играят основна роля за подобряване безопасността на храните, обезпечаване на продоволствената сигурност и хранителното здраве (*HLPE, 2017*).

Околната среда е жизненоважна система, която контролира ефективността на основните хранителни вещества и целостта на балансирана здравословна хранителна система. Всяка промяна в климата или дори малки сезонни промени и екстремни метеорологични явления водят до загуба на производителността на културите и до появата на някои нови заболявания на равнище потребление. Например известно е, че **климатичните катаклизми като наводнения и свръхвисока температура увеличават разпространението на болести, пренасяни чрез храна, например кампилобактериоза и салмонелоза** (*Lake, 2017*). Следователно взаимодействието между микроорганизмите и изменението на климата показва, че съществуват огромен брой механизми, които функционират едновременно, и това е само началото на проучванията на микробното взаимодействие с изменението на климата.

Освен това промените в климатичните компоненти като вятър, температура, влажност, суша, наводнения и т.н. водят до ерозия на почвата и замърсяване на околната среда. Поради тази бедствена ситуация естествената ниша на микробните общности също е увредена и нарушена. Тази ситуация се влошава, когато се намесват микроорганизми, резистентни към антимикробни средства. Следователно балансът на нивото на безопасността на храните намалява или се нарушава по отношение на тяхното ефективно качество поради увеличен микробен растеж (*Hammond et al. 2015*). Цялата агро-хранителна верига е изложена на риск по отношение на качество и количество. След това колективният набор от вреди се увеличава и създава сериозни проблеми, свързани със здравеопазването, образованието и бедността. Освен това някои видове аналогии и паралелни концепции допринасят за антимикробната резистентност и продоволствената система. Концепцията за „Устойчивост“ в продоволствената система и хранителната верига се нарича устойчивост на продоволствената система (*Tendall et al. 2015*). От друга страна, някои известни понятия, свързани с резистентността към антибиотици, вече съществуват и „антибиотичната устойчивост“ е само началото на нова концепция (*Carvalho et al. 2019*). Охлаждането (*La Nina*) и затоплянето (*El Nino*) в Тихия океан създават алтернативно по-топли и по-студени ефекти; те имат широкообхватно въздействие върху естествения баланс на климата и атмосферните условия в целия свят. Наблюдавани наскоро в Китай, и двата цикъла имат забележителен ефект върху производството и реколтата (*Li et al. 2019*). Краткосрочните сезонни

промени се отразяват на местно равнище и на времево равнище, докато дълготрайната промяна създава постоянна заплаха в световен мащаб. За съжаление, като бъдат взети предвид и антропогенните дейности, повишените емисии на въглероден диоксид и емисии на метан от тревопасни животни (*Van Zanten et al. 2019*) и злоупотребата с антибиотици в човешкия и ветеринарния сектор (*Nelson et al. 2019*), изменението на климата се ускорява.

Антимикробна резистентност и изменение на климата: Въздействие върху устойчивото селско стопанство и производството на храни

Процентът на потребление на антибиотици се очаква да се увеличи с течение на времето от 63 000 тона (*Van Boeckel et al. 2015*) до **240 000 тона**, но количествата се различават значително в отделните държави, поради недобрия мониторинг и наблюдение. Според оценките на експерти потреблението на антибиотици в селското стопанство ще се увеличи от 2010-2030г. с **67 процента** (*Van Boeckel et al. 2015*). Употребата на антибиотици при добитъка се е увеличила с над 70% само в САЩ и над 50% от антибиотиците се употребяват в животновъдния сектор (*O'Neill, 2016b*).

Сред различните видове употреба на антибиотици използването на антибиотици за насърчаване на растежа на животните е най-спорно. Без съмнение, тази употреба е печеливша и има икономическа стойност, но в глобален мащаб има нарастващо с критична скорост вредно въздействие върху здравето на населението. Нещо повече, става често наблюдавано явление, че дългосрочната употреба на антибиотици прави бактериалната популация резистентна на антибиотиците и доказателства сочат, че дори ниската употреба или субтерапевтично ниво на употреба правят бактериите резистентни (*Allen, 2014*). В земеделските райони се наблюдава широко разпространение на гени за антибиотична резистентност при използването на антибиотици в сравнение с нетретиранията земеделска земя (*Zhu et al., 2013*). Това ясно показва заплахата за човешкото здраве, тъй като много държави понастоящем преразглеждат употребата и консумацията на антибиотици в селското стопанство, животновъдството и клиничните среди до оптимално ниво, за да ограничат и контролират проблема с антимикробната резистентност. **40% от сухоземната околна среда е заета от селскостопанския сектор** и в бъдеще този дял се очаква да се увеличи още повече, което ще окаже драматично въздействие върху баланса на въглерод, азот и фосфор. Промените в това направление могат да доведат до загуба на биологично разнообразие (*Lehman et al. 2017*), по-специално на микроорганизми (*Dai et al. 2018*). Използването на микроорганизми в растениевъдството и животновъдството, е оценен като по-добър подход към поддържането на селското стопанство, а оттам и към производството на храни в ерата на изменението на климата и антимикробната резистентност. Метаногенните бактерии произвеждат метан (парников газ) в естествени и изкуствени анаеробни среди, докато метанът (CH₄) също се произвежда и свързва с изкопаеми горива. Балансът на CH₄ е регулиран в околната среда по естествен път, но микробните съобщества, присъстващи в почвата, водата и т.н., окисляват CH₄. За съжаление нивата за CH₄ са се увеличили от 2014—2017 г. насам, но действителната причина за това е все още неясна (*Nisbet et al. 2019*). Това показва

нарастващо глобално затопляне, което само по себе си води до изменението на климата. Например оризът има много голямо потребление, тъй като половината от световното население консумира ориз, като за съжаление отглеждането му допринася за 20% емисии на CH_4 , като е оценено, че този процент ще се увеличи до края на века, което допълнително увеличава и засвидетелства заплахата от изменението на климата (*Van Groenigen et al. 2013*). Свинското месо и месото от други непреходими животни (домашни птици, риба) също така произвежда повече от 3-10 пъти CH_4 в сравнение с предприятията за производство на храни (*Ripple et al. 2014*).

Неустойчивостта на селското стопанство подтиква към тежка **употреба на торове**, като **променя биогеохимичните цикли на въглерод, азот и други съществени елементи**, като в същото време изгарянето на изкопаеми горива в естествена среда също пречи на производството на храни (*Steffen et al. 2015; Greaver et al. 2016*). Цялата агро-хранителна верига е изложена на такава заплаха от съществени промени. Например ризобактериите, присъстващи в кореноплодните растения, спомагат за фиксирането на двуазотен оксид (N_2O), парников газ, в непарников газ, азот (N_2). Но прекъсването на геохимичните цикли чрез антропогенни дейности в крайна сметка нарушава активността на нитратната редуктаза в почвената микробиота и по този начин увеличава количеството на N_2O в атмосферата, което подпомага увеличаването на ефекта от глобалното затопляне (*Itakura et al. 2013; Greaver et al. 2016*).

Изменението на климата оказва голямо въздействие върху селското стопанство, тъй като съдбата на производствения темп на производство от културите и всички свързани с тях фактори на околната среда зависят единствено от климата. Метеорологичните условия и климатът оказват огромно въздействие върху селското стопанство, тъй като необходимите оптимални условия на растеж като валежи, слънчева светлина и т.н. оказват влияние върху развитието и производството. Високата температура например води до намаляване на добива (*Hatfield et al. 2011*). През последните няколко десетилетия се съобщава за **значително повишаване на температурата в Азия и Тихоокеанския свят**. Освен това **селскостопанското производство в Азия и Тихоокеанския регион представлява 37% от парниковите емисии в световен мащаб**, като изрично подчертава повишаване на изменението на климата в тези региони. А **най-високите проценти на смъртни случаи на антимикробна резистентност (4 730 000), изчислени до 2050 г., също са в азиатския регион** (*O'Neill 2016b*). Това твърдение доказва още веднъж връзката между антимикробната резистентност и изменението на климата поради нарастващия температурен модел в азиатските и тихоокеанските региони.

Инфекциозни заболявания: Въздействие върху продоволствената сигурност

Биологичното разнообразие на микроорганизмите има значителна връзка с околната среда; опасностите от изменението на климата засягат микробиома на сухоземните и морските биоми (*Harvell et al. 2002*). Епидемиите и разпространението на болести могат да бъдат контролирани само чрез задълбочени познания за екологията на микроорганизмите и гостоприемника, съответните вектори и определяне на ролята на околната среда в нейната прогресия (*Altiser et al. 2013*). Съществуват различни нива

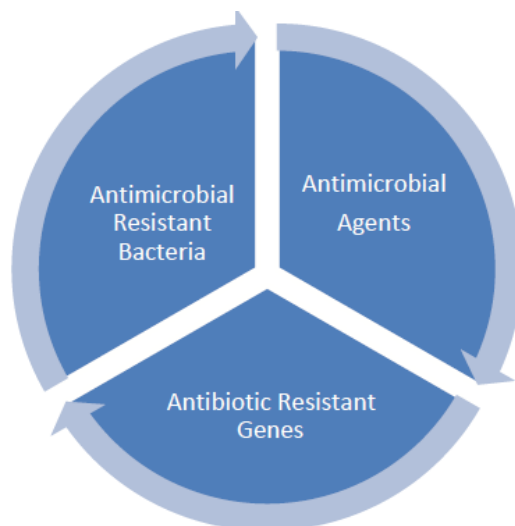
между появата на болестта до прогресирането му, при които факторите на околната среда решават съдбата на интензивността или тежестта на заболяването. Повишаването на тежестта на заболяванията е свързано с повишаването на температурата, като например в случая със заболявания при коралите (*Randall u Van Woesik 2015*). Растежът и развитието на селското стопанство зависят от климатичните условия, както и от други биотични и абиотични компоненти, включително симбиозата с микроорганизми, улавянето и освобождаването на няколко елемента до фиксирането на газове, т.е.СО₂. Специфичният за вида растителен патоген има специфична връзка и въздействие върху храненето и размножаването на културите в естествената среда. Съществуват широк спектър от микроорганизми, които имат потенциал да предизвикат леки до смъртоносни заболявания по растенията и причиняват сериозни вреди на добива, което води до икономически загуби (*Bebber et al. 2013*).

Продоволствената сигурност и производството на храни в световен мащаб са застрашени от антимикробна резистентност, наред с изменението на климата. Както антимикробната резистентност, така и изменението на климата оказват неблагоприятно въздействие върху устойчивите селскостопански практики. Обширните растителни видове микроорганизми и болестите, причинени от тях, правят цялата агро-хранителна верига компрометирана и по отношение на тяхното качество и количество.. Селското стопанство и действията на човека оказват пряко въздействие върху разпространението на микроорганизми в цялата агро-хранителна верига и търговията, като в повечето случаи те са патогенни и резистентни към повечето класове антимикробни средства.

Налице е недостиг на знания относно предаването на антимикробна резистентност в селскостопанските среди и на хората чрез хранителната верига, както и взаимовръзката между общественото здраве и околна среда.

Векторно-преносими	Вирус на Западен Нил, малария, Денга, Лаймска болест
Чрез водата	<i>Non-cholera Vibrio spp.</i> , <i>Cryptosporidium spp.</i> , <i>Rota virus</i>
Чрез въздуха	<i>Influenza virus</i> , <i>Hanta virus</i> , кокцидиомикоза
Чрез хранителни продукти	<i>Salmonella spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i>

Таблица 4: Съотношение на патогените и болестите с изменението на климата

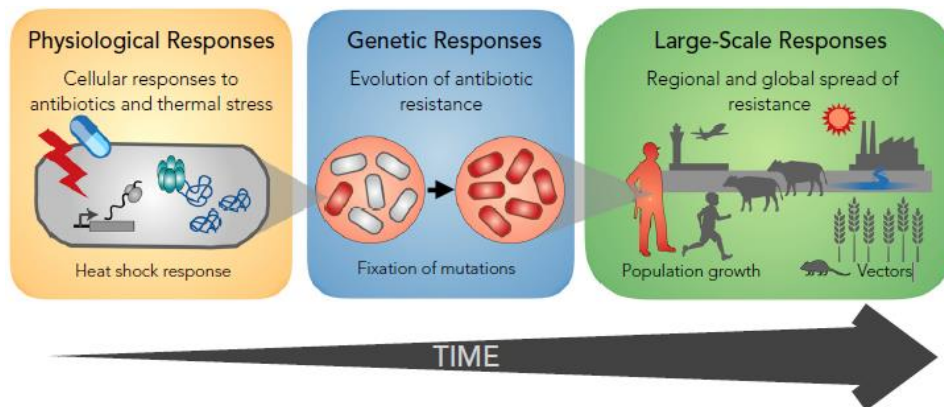


Фиг. 4: Основни детерминанти на селекцията и предаването на антимикробната резистентност: Използването на антимикробни агенти при хората, животните, храните и в селското стопанство има пряко или непряко въздействие върху разпространението на гени за антибиотична резистентност (ARG) и върху развитието на бактерии, резистентни на антимикробни средства, които крият рискове, свързани с хранителната верига, породени от освобождаването на антимикробни средства

Наблюдението на тези три компонента е наложително, за да се контролира тежестта на инфекциозните заболявания и да се води борба с антимикробната резистентност.

Физиологични реакции на температурни и антибиотични стресори

Температурните колебания са налице от самото начало на живота, а значителните промени в температурата са свързани с големи биологични катаклизми. Като такива, живите организми са разработили механизми за справяне с физиологичните ефекти на температурните колебания, за да подобрят шансовете си за оцеляване.



Фиг. 5: Температурата и антибиотиците могат да повлияят на оцеляването на бактериите при три темпорални и пространствени везни

През последните години стана очевидно, че **температурата играе ключова роля в клетъчните, физиологичните, екологичните и еволюционните процеси**, които влияят върху оцеляването на бактериите.

Отговорът на стреса от топлинен и студов шок

Всяко състояние на околната среда — като неоптимална температура или сублетална концентрация на антибиотици — което намалява растежа на организма, може да се счита за стресор. Високата температура уврежда клетката, като причинява образуването на клетъчни протеини и произвеждане на агрегати, които увреждат клетъчното функциониране. Живите организми се борят с тези ефекти чрез **активирането на силна реакция на клетъчен стрес**, известна като **реакция на топлинен шок**. Клетката първо регистрира повишени температурни амплитуди чрез специфични сензорни биомолекули, които могат да бъдат нуклеинови киселини (ДНК или РНК) или протеини. Реакцията на топлинен шок след това предизвиква повишена експресия на два основни комплекта протеини: (1) шаперони за предотвратяване и обръщане на агрегацията на погрешно нагънати протеини и (2) протеази за разграждане на погрешно нагънати протеинови агрегати. Освен **погрешното нагъване на протеините, топлинният стрес също причинява повишена флуидност на мембраните и увреждане на ДНК и РНК** (Richter et al., 2010). В допълнение към шапероните и като пример, в голям генен участък от съществено значение за растежа при висока температура (47°C) на *Escherichia coli* са намерени гени, участващи в енергийния метаболизъм, стабилизация на външната мембрана, мембранен транспорт, ДНК ремонт, tRNA модификация, контрол на транскрипцията, клетъчно делене. При еукариоти топлинният шок също уврежда цитоскелетите и вътрешноклетъчните транспортни механизми (Richter et al., 2010).

РНК полимеразата и факторите на елонгация, важни компоненти на клетъчните системи, участващи в транскрипцията и транслацията, са с **понижена стабилност** при *E. coli* след преминаване от 30°C до 42°C (Mogk et al., 1999). Това предполага, че **генната експресия се забавя по време на топлинен стрес**. Механизмите за транскрипция и транслация на *E. coli* също се регулират на транскрипционно ниво (Caspeta et al., 2009): **експресията на *groA* и *tufB* намалява след температурни промени от 30°C до 42°C.** При по-лека температурна промяна (от 30°C до 38°C), **експресията на тези гени също намалява при бързи темпове на нагриване (0,6—8°C/min), но не и при бавно нагриване (0,4°C/min).**

В *E. coli* основният регулатор на реакцията на топлинен шок е сигма фактор σ^{32} , транскрибиран от гена *groH* (Arse`ne et al., 2000). Високата температура увеличава концентрацията на свободни вътреклетъчни σ^{32} . От своя страна, σ^{32} се свързва с РНК полимеразата и иницира транскрипцията на гени за топлинен шок, като многобройни глобални транскрипционни регулатори и гени, участващи в поддържането на мембранната функционалност и хомеостазата (Grossman et al., 1987; Nonaka et al., 2006; Straus et al., 1987; Yura et al., 1984; Zhao et al., 2005). Доказано е, че много шаперони, включително **DnaK, участват в регулирането на реакцията на топлинен удар чрез**

свързването му s32 и предотвратяването му да активира експресията гени на топлинен шок (RONCARATI, Scarlato, 2017). DnaK също се свързва с разгънати протеини. Като такъв, много други стресори, които причиняват разгъване на протеини, могат да се конкурират за DnaK, освобождавайки s32 и активирайки реакцията на топлинен шок. Други организми имат различни механизми за регулиране на реакцията на топлинен шок, но включват други стресори — особено тези, които причиняват погрешно сгъване на протеините. Всъщност е доказано, че реакцията на топлинен шок участва в реакцията на стрес, която е толкова разнообразна, колкото например кадмий в *Drosophila* spp., тежки метали в *Oncorhynchus tshawytscha* и етанол в *Zymomonas mobilis* (Michel and Starka, 1986) и *E. coli*.

Реакцията на студов шок не е проучена толкова обстойно, колкото реакцията на топлинен шок и изглежда е по-малко застъпена сред организмите. При студов стрес вторичните структури на ДНК и РНК са свръх стабилизираны. Това води до намалена ефективност на транскрипцията и трансляцията поради нарушено движение съответно на ДНК полимеразата и рибозомата. Например експозицията на *E. coli* на студ първоначално спира растежа и силно инхибира синтеза на протеини, с изключение на тези, които представляват реакцията на студен шок. Тези студено шокови протеини смекчават вредните физиологични ефекти на ниските температури, които включват транслационен блок, намалена мембранна флуидност, бавно нагъване на протеини и повишено отрицателно ДНК супернавиване. Реакцията на студов шок също променя метаболизма на клетката за производство на захарна трехалоза, която има защитен ефект при ниски температури. Важно е да се отбележи, че протеините от студов шок участват в реагирането на различни стресори освен ниски температури, като например оксидативен стрес, осмотичен шок, киселинен стрес и етанол.

Сходство между физиологичните ефекти на антибиотиците и температурата

Екстремните температури и антибиотици вредят на клетките чрез много различни пътища и механизми на реакция. Някои от клетъчните процеси, увредени от антибиотици, се припокриват с тези, засегнати от промените в температурата. Например, аминогликозидите са клас антибиотици, които предизвикват физиологични ефекти в клетката, които са качествено сходни с тези на топлинен стрес. Аминогликозидите увреждат клетката чрез два основни механизма: (1) те се свързват с рибозомата и въвеждат грешки в протеиновата трансляция, като произвеждат агрегати от погрешно сгънати протеини и (2) инхибират синтеза на протеини. Като се има предвид, че аминогликозидите увеличават погрешно сгънатите протеини в клетките, те също така индуцират механизмите за топлинен шок. Действително е доказано, че DnaK и GroEL, шапероните, участващи в реакцията на топлинен шок, са индуцирани в отговор на прилагане на стрептомицин (аминогликозид) в *A. baumannii* и *E. coli*. Свръхекспресията на двете системи DnaK/DnaJ/GrpE и GroEL/GroES шаперони имат защитен ефект срещу сублеталните концентрации на гентамицин. Свръхекспресията на шапероните GroEL/GroES води както до повишаване на

оцеляването на гентамицин, така и до спасяване на клетъчния растеж, докато придружителите на DnaK/DnaJ/GrpE увеличават оцеляването, но не спасяват растежа.

Въпреки че аминокликозидите са убедителен пример, приликата с причинените от температурата увреждания в никакъв случай не е изключителна характеристика на този клас антибиотици. В проучване, изследващо ефектите на няколко антибиотици, които се свързват с рибозомата в *E. coli*, се наблюдава, че **профилите на експресия на протеини в бактерии, изложени на много инхибитори на синтеза на неаминокликозидни протеини** (макролиди, фузидонова киселина и тетрациклин), са подобни на тези, индуцирани при студов шок.

Друга линия доказателства в подкрепа на сходството между физиологичните ефекти, причинени от антибиотици, и температурния стрес идва от генетични манипулации в *Staphylococcus aureus*. По-специално, **заличаването на *cspB* — основен студовошоков ген- е установено, че променя антибиотичната чувствителност**. По-конкретно, той е довел до повишена резистентност към аминокликозиди (около 80 пъти за гентамицин) и триметоприм (> 16 пъти), както и повишена чувствителност към даптомицин (20 пъти) и тейкопланин (4 пъти), измерена чрез промени в минималната инхибираща концентрация (MIC).

И накрая, приликите между физиологичните ефекти на антибиотичните и температурата могат да бъдат демонстрирани с взаимодействията между стресовите фактори. Взаимодействията между стресовите фактори могат да бъдат определени от гледна точка на ефекта върху растежа на микроорганизма, когато те присъстват едновременно. **Стресовите фактори могат да си взаимодействат синергично, като имат по-голям ефект за намаляване на растежа на организма**, отколкото би могло да се очаква, като се има предвид ефектът на отделните стресори. Алтернативно, те **могат да си взаимодействат антагонистично**, когато комбинацията от стресови фактори е по-малко ефективна от очакваното, **или адитивно**, когато ефектите на стресовите фактори върху растежа са независими и комбинацията е толкова ефективна, колкото се очаква. Стресовите фактори, които увреждат едни и същи клетъчни компоненти, обикновено взаимодействат по подобен начин с други стресори, когато се използват в комбинация. Поради това лекарствата и температурите, които предизвикват подобно физиологично увреждане на клетката, са синергични или антагонистични към същия набор от стресови фактори.

Неотдавнашно проучване наблюдава взаимодействията (синергия или антагонизъм) между ефектите на дванадесет антибиотици и шест неоптимални температури на растеж върху растежа на *E. coli*. Чрез групиране на антибиотици и температури със сходни профили на взаимодействие, **антибиотиците са класифицирани в групи със специфични температури на растеж въз основа на подобни физиологични ефекти в клетката**. Това проучване прави подробен преглед на връзката между предизвиканото от температурата и причиненото от антибиотици увреждане на клетката чрез включване на неизследвани преди това антибиотични класове и множество температури, които отговарят на различни нива на топлинен или студов стрес.

Антибиотични класове със сходни физиологични ефекти с тези при високи или ниски температури

Установено е, че **аминогликозидите** - гентамицин, тобрамицин и стрептомицин **взаимодействат по подобен начин при *E. coli* както при най-високата температура до 46°C, оценена в приучването на Cruz-Loya et al. (2019). Белтъчният профил, индуциран от канамицин, стрептомицин и пурамицин в *E. coli*, също е подобен на този, предизвикан при топлинен шок. Тези наблюдения вероятно се дължат на сходството между ефектите от температурно индуцираните белтъци, които се разгръщат, и на предизвиканите от аминогликозид погрешно сгънати протеини, дължащи се на транслационно неправилно четене. Наличието на погрешно сгънати протеини под въздействието на аминогликозидите може да предизвика експресията на шаперони, свързани с реакцията на топлинен шок, както е показано за DnaK и GroEL в *A. baumannii*. Доказано е, че свръхекспресията на шапероните на топлинен шок **DnaK и GroEL също осигурява защита срещу сублетални концентрации на гентамицин в *E. coli*.****

Установено е също така, че **други антибиотици имат ефект, подобен на топлинния или студовия шок.** По-специално, нитрофурантоин и триметоприм-антибиотици, които или увреждат ДНК, или предотвратяват синтеза ѝ, е установено, че имат взаимодействия, подобни на тези на по-лек топлинен стрес (44°C) в *E. coli*. Интересното е, че механизмите за възстановяване на ДНК също са свързани с топлинен стрес. А широкогеномното секвениране в търсене на термотолерантни протеини в *E. coli* откри, че различни протеини, участващи във възстановяването на ДНК (*dnaQ, holC, priA, ruvA, и ruvC*) са незаменими за растеж при 47°C. Също така е съобщено, че **Hsp70, топлинно шок протеин, предпазва човешка клетъчна линия от увреждане на ДНК.** Това задава хипотезата, това взаимодействие да се дължи на участието на ДНК протективни и поправящи ензими. **Необходими са обаче допълнителни проучвания,** за да се изясни степента на увреждане на ДНК по време на високотемпературен стрес и установяване на подробности за участието на ензимите, защитаващи и поправящи ДНК, в отговор на високотемпературен стрес и антибиотици. **Необходими са и повече изследвания,** за да се изясни ако има разлики между системите за възстановяване на ДНК, участващи в реакцията на подобни на топлинните ефекти антибиотици, увреждащи ДНК (нитрофурантоин и триметоприм) и флуорохинолони, антибиотици, наподобяващи ефектите от студов шок, които инхибират ДНК гиразата.

Клас антибиотици: Тестван антибиотик	Клетъчен процес (ефект)	Сходство на експресията на протеините	Сходство на взаимодействието
Хлорамфеникол: Хлорамфеникол	Синтез на протеини (инхибиране)	Студов шок	Не се измерва

Макролиди: Клиндамицин (CLI) Еритромицин (ERY) Спирамицин (SPR)	Синтез на протеини (инхибиране)	Студов шок (SPR, ERY)	Студено (22°C-25°C) (ERY, CLI)
Фузидани: Фузидонова киселина (FUS)	Синтез на протеини (инхибиране)	Студов шок	Не се измерва
Тетрациклини: Тетрациклин (TET)	Синтез на протеини (инхибиране)	Студов шок	Студено (22°C-37°C)
Флуорохинолони: Ципрофлоксацин (CPR)	ДНК супернавиване	Не се измерва	Студено (22°C-37°C)
Инхибитори на синтеза на фолиева киселина:	Синтез на ДНК (намаляване)	Не се измерва	Горещо (44°C)
Нитрофурани: Нитрофурантоин (NTR)	Множествена, включително увреждане на ДНК	Не се измерва	Горещо (44°C)
Аминогликозиди: Гентамицин (GEN) Канамицин (KAN) Пуромицин (PUR) Стрептомицин (STR) Тобрамицин (TOB)	Синтез на протеини (погрешно сгъване и агрегация)	Топлинен шок (KAN, STR, PUR)	Много горещо (46°C) (GEN, TOB, STR)
Бета-лактами: Ампицилин (AMP) Цефокситин (FOX)	Синтез на клетъчна стена	Не се измерва	Няма

Таблица 5: Класификация на антибиотиците по сходство с температурния стрес в съответствие с профила на индуцираната експресия на протеини (VanBogelen, Neidhardt, 1990) или взаимодействия с други стресори в *E. Coli* при ниски температури.

Тъй като транслационният блок е един от основните „цели“ на студовия стрес, изглежда възможно клетките, които реагират на тези антибиотици, и постигнатия ефект да се припокрива с този, активиран при студов шок. Една важна качествена разлика съществува между макролидите и тетрациклините. Установено е, че тетрациклинът предизвиква сходни ефекти при студов стрес с широк диапазон от ниски температури (22-37°C), докато е установено, че ефектите от макролидите са подобни на по-тесен температурен диапазон (22-25°C), съответстващ на най-ниските оценени температури.

Друг клас антибиотици, за който е установено, че взаимодействат по подобен начин като студените температури (22°C - 37°C) с други стресори в *E. coli*, са флуорохинолоните. Този клас антибиотици инхибира ДНК гиразата, като по този начин намалява отрицателното свръхнагъване на бактериалната хромозома. По-специално,

ДНК гиразата се индуцира в реакцията на студов шок, където има важна роля в регулирането на супернагъването на бактериалната хромозома. Изглежда правдоподобно, че **някои от клетъчните механизми, които регулират ДНК супернагъването, могат да се използват за справяне с двата стресора, което може да се дължи на сходните им профили на взаимодействие.**

Последователно излагане на бактериалните съобщества на антибиотици и температура

Досега се фокусирахме върху физиологичните ефекти на антибиотичния и температурния стрес върху бактериалните клетки, както когато се срещат индивидуално, така и когато се комбинират едновременно. В предишни проучвания са изследвани ефектите от секвенционната експозиция на два различни антибиотика и на антибиотици и температура. Дори преходна експозиция на стресор може да промени начина, по който даден организъм реагира на последователен стрес. Това може да доведе до първична реакция на втори стресор (наречен **задействащ стресор**), където организъмът има по-добра способност за оцеляване в сравнение с непървичния отговор.

Неотдавнашен мета-анализ е оценил повече от тридесет проучвания на последователни експозиции на стресори при различни микроорганизми, включително Грам-отрицателни бактерии (*Salmonella typhimurium*, *Vibrio harveyi*, *Vibrio cholerae*, *E. coli* и *Pseudomonas putida*), Грам-положителни бактерии (*Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus lactis* и *S. aureus*) и гъби (*Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida albicans*, *Aspergillus nidulans*, *Metarhizium anisopliae* и *Neurospora crassa*). Авторите са установили, че средно **оцеляването на микроорганизмите при стресор е около 10 пъти по-високо след първично излагане**. Стресовите фактори, оценени в отделните проучвания, са категоризирани от авторите като температура, рН, осмотично налягане, окислителни процеси, растеж и физиологичен стрес. **Най-голямата кръстосана защита на втори стресор** (измерена чрез увеличаване на оцеляването) е намерена, когато **температурата, осмотичният и физиологичният стрес са основните/задействащите стресори**.

Антибиотиците понякога се използват при последователно излагане и комбинации от стресори, за да се предотврати толерантната бактериална популация. **Толерантните бактерии могат да оцелеят при временна експозиция на стресор чрез преходно спиране на растежа на колонии**, но нямат способността да растат или да се възпроизвеждат, докато са изложени на стресора. Когато бактериите са изложени на различни стресови фактори последователно, има възможност за възникване на кръстосана поносимост. Това явление се случва, когато предишна експозиция на стресор прави толерантност към различен вид стрес. Персистиращите клетки проявяват мултилекарствена поносимост, за която се предполага, че се появява чрез „метаболически покой“ чрез инактивиране на клетъчните процеси, към които са насочени антибиотиците. Въпреки това, по-скорошно проучване за тестване на кръстосана толерантност между различни антибиотици (ципрофлоксацин, ампицилин и гентамицин) в *E. coli* и *S. saprophyticus* показва, че механизмите за поносимост могат да бъдат споделени между антибиотиците, които са насочени към сходни процеси, а не чрез

генерализирана клетъчна латентност. Очаква се, че тези механизми за споделена толерантност могат да се разпростират и до различни видове стресови фактори (като температура, налягане или рН), когато клетъчните процеси, към които е насочен антибиотикът, и стресорът се припокриват. Като цяло, се предполага, че кръстосаната толерантност вероятно ще бъде по-силна в контекст, в който физиологичното увреждане на клетката е подобно, така че елементите на реакция на стрес, предизвикани от първичен стресор, са ефективни за смекчаване на щетите от задействащия стресор.

Доказано е, че предварителното излагане на клетките на температура, антибиотици или други стресори осигурява протективни ефекти срещу последваща стресова температура или антибиотици, което е пример за кръстосана толерантност, включваща температурен и антибиотичен стрес в *A. baumannii*. В това проучване бактериите, предварително подложени на висока температура (45°C в продължение на 30 минути) и след това изложени на още по-висока температура (50°C в продължение на 15 минути), имат по-висока степен на оцеляване (80% спрямо 50% при липса на предварителна обработка). Клетките, предварително подложени на топлинен шок, също имат по-висока степен на преживяемост (75% спрямо 50%) при експозиция на стрептомицин, аминогликозид. В съответствие с класификацията на температурата по-горе, авторите предполагат, че шапероните могат да играят важна роля както за термотолерантността, така и за толерантността към антибиотици. Допълнителни доказателства за ролята на шапероните в смекчаването на причинените от аминогликозидите щети са дадени в проучване, което показва, че свръхекспресията на GroEL предпазва от бактерицидния ефект на гентамицин в *E. coli*.

За разлика от тези проучвания обаче е установено, че чувствителността към амикацин (измерена чрез промени в MIC) се увеличава поне 4 пъти при *E. coli* и *S. enterica* и между 2- и 4 пъти при *S. aureus* след инкубация при висока температура (45 °C) до стационарна фаза. Повишената чувствителност към амикацин остава дори при отстраняване на високата температура. Това несъответствие по отношение на защитния ефект на високотемпературната експозиция на аминогликозиди в проучванията може да бъде свързано с разлики в експерименталните условия (например краткосрочна спрямо дългосрочна експозиция на висока температура или клетки в експоненциална спрямо стационарна фаза на растеж) или показатели за антибиотична чувствителност (процентна преживяемост спрямо определяне на MIC). В този пример се подчертава, че са необходими повече изследвания относно последователното излагане на температура и антибиотици, за да се разберат напълно механизмите на кръстосана толерантност.

Персистиращи клетки

Антибиотичната устойчивост може да се появи или спонтанно, или да бъде задействана. В първия случай субпопулацията на клетките произволно преминава към персистиращ фенотип при нормални/ненапрегнати условия на растеж. За разлика от това, активирани устойчиви клетки се образуват след експозиция на предишен стресор и могат да останат устойчиви за значителен период от време след отстраняването на

стресора. Точните механизми на устойчивия отговор са променливи все още подлежат на обсъждане. Доказано е обаче, че **персистиращите клетки се появяват след излагане на много различни видове стресови фактори**, включително ограничаване на хранителните вещества в *E.coli*, *S. aureus* и *Mycobacterium smegmatis*; висока плътност на клетките *E. coli*; и експозицията на антибиотици на *E. coli* и *S. aureus*.

Въпреки че не е пряко доказано, че топлинният шок може да доведе до устойчиви клетки, известно е, че топлинният шок може да предизвика фенотипна хетерогенност. *Bruhn-Olszewska et al., 2018* показват, че две отделни субпопулации се образуват след като културата *E. coli* е изложена на топлинен шок при 50°C. При прехвърляне в LB среда, субпопулацията с висока плътност възобновява растежа веднага. Растежът на субпопулация с ниска плътност е значително забавен. Тази субпопулация е определена да съдържа предимно жизнеспособни, но некултивируеми клетки при количествено определяне на броя на живите клетки чрез флуоресцентна микроскопия и сравняване с броя на колонобразуващите единици (CFU). **Субпопулацията с ниска плътност показва по-висока поносимост (т.е. повишена степен на преживяемост) към сублеталните концентрации на антибиотици и водороден пероксид.** Може да се твърди, че тази популация с ниска плътност следва да се счита за устойчиви клетки, тъй като отговаря на всички изисквания на определението. Това означава, че **бавно растящата субпопулация на клетките е придобила повишена поносимост към всички изследвани антибиотици** (амицилин, канамицин, рифампицин, триметоприм и налидиксова киселина). Особено впечатляващи резултати са открити за ниски сублетални концентрации на ампицилин и канамицин. Фракцията с ниска плътност показва почти 100% преживяемост в сравнение с приблизително 20% (амицилин) и 40% (канамицин) преживяемост за фракцията с висока плътност. Освен това придобитият толеранс не е силно свързан с концентрацията на антибиотика, който е един от отличителните белези на персистиращите клетки. **Фактът, че предишната експозиция на топлина увеличава толерантността към някои антибиотици, е допълнителна подкрепа за приликите както между физиологичните ефекти, така и защитните реакции към антибиотичния и температурния стрес.**

Генетични адаптации към температурата и антибиотичните стресори

Температурните ефекти влияят и върху дългосрочните наследствени характеристики, получени от генетични модификации, които наистина могат да бъдат наречени еволюция на антибиотичната резистентност. Резистентността към антибиотици може да се развие чрез спонтанни мутации или те могат да бъдат придобити чрез хоризонтален генен трансфер (напр. плазмиди, бактериофаги). **Хоризонталният трансфер на гени е важна еволюционна сила за разпространяване на резистентността, но неговата взаимовръзка с температура не е добре проучена.** Повечето проучвания са фокусирани върху преглед на спонтанните мутации, които придават резистентност към антибиотици — мутации на антибиотична резистентност — и връзката им с температурата. Първо фокусът е върху това как температурният стрес повлиява за *de novo* еволюцията на антибиотичната резистентност и след това - как тя поддържа мутациите на резистентност сред популацията.

Случаи на треска при животни и антибиотична резистентност

В няколко проучвания са разгледани влиянието на стресови високи температури, вариращи между 40°C и 45°C върху това как бактериите реагират на антибиотици. При хората може да възникне висока температура около 40°C и понякога над 41°C (напр. хипертермия). Може да бъде клинично полезно да се обмисли как треската влияе на антибиотичното лечение.

От една страна, **треската може да ускори еволюцията на резистентността или да упражни селективен натиск *de novo* за появата на мутации**, предизвикващи резистентност (напр. *rpoB* мутации). Едното условие за тази хипотеза е, че треската е преходна. След няколко часа на треска, телесната температура се връща до около 37°C, температура, при която *rpoB* мутациите (предимно при 40°C-42°C) са вредни. Така че, дори ако треската е достатъчно дълга, за да се появят мутации на резистентност, „нормалната“ телесна температура ще прочисти тези мутации на резистентност.

От друга страна, **треска може да възникне след антибиотично лечение**. Следователно, мутациите на резистентност могат да се появят поради антибиотично лечение и **треската може да поддържа мутация, кодираща резистентност дори и след спиране на антибиотично лечение**. Треската може да облекчи усилията на бактериите за резистентност като механизъм на оцеляване и да осигури **време за появата на компенсаторни мутации**. Тези хипотези се основават на няколко проучвания, проведени с *E. coli*, изложени на един антибиотик (рифампицин). Рифампицинът е клинично значим антибиотик, предписван за лечение на инфекции с *Mycobacterium tuberculosis*, с лечения, продължаващи до 3 месеца. През 2018 г. имаше половин милион нови случая на туберкулоза, причинени от бактериален патоген, резистентен на рифампицин. Често срещаният механизъм на резистентност на рифампицин в клиничните изолати включва *rpoB* мутации. Поради това си струва да се имат предвид потенциалните ефекти, които треската може да има върху пациенти с туберкулоза и лекувани с рифампицин.

De novo еволюция на антибиотичната резистентност

Използването на антибиотици е основният селективен натиск, благоприятстващ развитието на антибиотичната резистентност. Например в клиниките и стопанствата използването на антибиотици, селективен фактор за мутации, кодиращи резистентност към антибиотици. Мутациите за антибиотична резистентност дават възможност за оцеляване при високи концентрации на антибиотици и следователно организмите, които ги носят, имат селективно предимство пред податливите микроорганизми в популацията. Устойчивите микроорганизми се конкурират с податливите и с течение на времето доминират в популацията. Но използването на антибиотици не е единственият селективен натиск, благоприятстващ развитието на антибиотичната резистентност. Температурата също е селективен фактор за резистентни мутации. Както вече бе обсъдено, **както антибиотиците, така и температурата действат върху сходни клетъчни функции**. Следователно мутациите, придаващи резистентност към

температурен стрес, могат да придадат резистентност към антибиотици и обратно, явление, известно като обезпечена устойчивост или кръстосана защита.

Един пример за кръстосана защита е наблюдаван по време на *in vitro* експеримент за еволюция, при който *E.coli* е бил изложен на високотемпературен стрес в продължение на 2000 поколения. След стотици поколения 12 от 115 експериментални линии придобиват *de novo* мутации, придаващи резистентност към рифампицин, въпреки факта, че бактериите никога не са били изложени на антибиотици по време на еволюционния експеримент. Селективният натиск е постигнат с висока температура от 42°C, която е в диапазон, срещащ се както при хората, така и в почвите и околната среда. **Кръстосаната резистентност еволюира**, защото температурата и рифампицинът са действали върху една и съща селективна цел - РНК полимеразата - която транскрибира ДНК в РНК и контролира генната експресия. Мутациите в активната зона на РНК полимеразата водят до промени в генната експресия, които са адаптивни при високотемпературен стрес. **Същите субституции на аминокиселини, които променят генната експресия, също предотвратяват свързването на рифампицин с активното място на РНК полимеразата.** Като се има предвид, че рифампицин не може да се свърже с РНК полимеразата, той не може да упражни инхибиращата си задача. Следователно устойчивостта на рифампицин се развива като страничен ефект от адаптацията на топлинен стрес. Интересното е, че **някои от високотемпературните адаптирани щамове показват повишена резистентност към два антибиотика (триметоприм и нитрофурантоин) и повишена чувствителност към други два антибиотика (еритромицин и клиндамицин).** Този модел на резистентност е различен между *groV* единични мутанти и високотемпературно адаптирани щамове, което предполага, че **допълнителните мутации, допринасящи за термичната адаптация на стреса, допринасят за антибиотичната резистентност освен мутациите на *groV*.** **Необходими са допълнителни проучвания за определяне и охарактеризиране на молекулярните механизми, които са в основата на придобитата чувствителност и резистентност към тези антибиотици.**

Друг механизъм за **непряко придобиване на антибиотична резистентност** е преходът от свободно циркулиращи в околната среда бактерии към такива, **образуващи биофилми.** Дори ако антибиотиците могат свободно да проникват в биофилма, много клетки в биофилма са в латентно състояние и следователно са защитени срещу бактерицидни антибиотици. В допълнение, повишената температура може да е селективен фактор за повишено образуване на биофилми. *Kent et al., 2018* отбелязва, че морската бактерия *Roseovarius* sp. образува повече биофилми, отколкото родствената си форма, след като се развива в продължение на 500 поколения при висока температура от 33°C (25°C е оптималната температура на растеж). Повишеното образуване на биофилм е причинено от **мутации в кворум-сензор регулатора, *luxRI* и малък протеин за регулиране на РНК, *HFQ*, който модулира промените в генната експресия под стрес.** Интересното е, че увеличеното образуване на биофилми не е адаптация към термичното стресово поле, а е адаптация към намалената наличност на кислород, причинена от повишаването на температурата. Освен това **температурната промяна в няколко фактора на околната среда, служат като ко-селективен фактор за преминаване към алтернативен начин на оцеляване на патогенните бактерии**

(напр. образуване на биофилми). Тези алтернативни начини на оцеляване могат да доведат до **по-голяма толерантност към антибиотиците, които могат да имат по-широки последици за морските бактерии, които обитават по-топли морски води, които са причинени от изменението на климата.**

Температурата е не само селективен фактор за мутации за антибиотична резистентност, но също така може да увеличи вероятността от появата им на първо място. Температурата може да „потенцира“ адаптивната еволюция чрез увеличаване на фенотипните и генотипните вариации в дадена популация (т.е. еволюция). И в двата случая, когато са изложени на антибиотици, някои клетки имат по-висока преживяемост в сравнение с клетките, които активно растат или са били подложени на предишен стрес. Въпреки че тези физиологични реакции са кратки и преходни, те могат да осигурят време за появата и фиксирането на мутация на антибиотична резистентност в популацията. Това явление е наблюдавано по-рано в *E.coli*, изложен на ампицилин. *Levin-Reisman et al. (2017)* отбелязват, че поносимостта към ампицилин, осигурена от продължителна латентна фаза, позволява на клетките да оцелеят в среда с ампицилин до спонтанно появяване и фиксиране на мутации на резистентност към антибиотици в популацията. По принцип подобно явление може да възникне при прилагане на топлинен стрес и антибиотици.

Друг механизъм, увеличаващ адаптивната еволюция, е да се увеличи скоростта на спонтанните мутации и следователно да се увеличи вероятността от развиващи се адаптивни мутации. Повишена мутагенеза възниква по време на реакцията на топлинен шок и общата реакция на стреса. Тези реакции засилват активността на податливите на грешки ДНК полимерази (напр. *Pol IV*) и понижават регулацията на ензимите, коригиращи грешките (напр. *MutS* и *MutH*). Както реакцията на топлинен шок, така и общата реакция на стреса могат да бъдат предизвикани от промени в температурата. По този начин **температурата може да засили адаптивната еволюция чрез увеличаване на мутагенезата и осигуряване на голям процент мутации.**

Взаимодействия между ефектите на температурата и „fitness effects“ на мутациите за антибиотична резистентност

След появата на **мутации на резистентност**, те могат или **да останат трайно**, или **да бъдат елиминирани от популацията**. Съдбата на мутацията зависи от нейния „ефект“ в дадена среда. Естествено, мутациите на резистентност са по същество винаги полезни при наличието на антибиотици. Но когато антибиотиците се отстраняват, повечето мутации на резистентност стават вредни поради техните ефекти. Тези ефекти възникват, защото ензими, които изпълняват основни клетъчни функции, като репликация на ДНК, транскрипция, синтез на белтъци и на клетъчна стена, работят неоптимално и крият мутации на резистентност, които водят до по-ниска скорост на растеж.

Интересно да се спомене е, че температурата може да облекчи тези проблеми и негативни ефекти, като същевременно запазва антибиотичната резистентност. Това напомня компенсаторните мутации, които също могат да подобрят тези ефекти. Няколко проучвания показват, че мутациите на резистентност не са непременно трудоемки или

вредни при условия на термичен стрес без наличие на антибиотик. Най-малко пет мутации в РНК полимеразната бета субединица (*rpoB*), които придават резистентност към рифампицин в *E.coli*, са полезни при висока температура от 40°C (Trindade et al., 2012) и 42°C (Rodri'guez-Verdugo, 2013). Точните механизми, залегнали в основата на това предимство, не са напълно известни, но *rpoB* мутациите дават големи предимства при 42°C, тъй като нулират моделите на генна експресия от състояние на стрес към състояние без стрес.

Мутациите на резистентност към антибиотици не са непременно скъпи в среда без антибиотици, особено ако тази среда е топла. Въпреки това, в някои случаи мутациите на резистентност към антибиотици са по-вредни при високи температури (Gifford et al., 2016). Gifford et al. (2016) са установили, че три *rpoB* мутации в *P. aeruginosa* са по-проблемни при 42°C, отколкото при 37°C. Защо резистентните мутации са полезни в някои случаи и вредни в други, все още е слабо разбрано и е област за бъдещо изследване.

Екологични преходи към температура и антибиотични стресори

Досега основно бе обсъдено как температурните промени влияят на бактериите на клетъчно и генетично ниво — в рамките на една бактерия и в рамките на отделни популации от бактерии. **Трябва да се разгледат също ефектите от температурата в по-голям пространствен мащаб на глобално ниво.** През последните няколко десетилетия все повече се потвърждава, че изменението на климата засяга не само човека и животните, а и други представители на фауната и флората като микроорганизмите. Когато се говори за **промяна на температурите**, се има предвид не само промени в средната температура, но и **промени в екстремните максимални и минимални температури, както и промени в разпределението на по-топли и по-хладни дни**, защото всички те могат да повлияят на видовете и честотите на инфекциозните заболявания.

Изменението на климата оказва влияние върху развитието и разпространението на патогени

За хората едно от най-забележителните **последници от глобалната промяна в температурата е промяната в появата, интензивността и разпространението на инфекциозни заболявания.** Многобройни прегледи и научни трудове през последните години са съсредоточени върху изменението на климата и неговото въздействие върху инфекциозните заболявания. **По-голямата част от акцента е върху въздействието на променящите се климатични модели върху векторите на заболяванията, а не върху патогена, причиняващ болестта.** Например, в началото на 90-те години на миналия век увеличаването на валежите увеличава растежа на растенията и на свой ред предизвиква увеличаване на популацията от гризачи. Това води до засилен контакт между хората и гризачите, което води до избухването на хантавирусни инфекции в югозападните щати на САЩ (Hjelle and Glass, 2000). Същото важи и за лаймската болест, при която повишаването на температурите засяга фенологията на кърлежите и

се очаква да причини **по-ранни сезонни огнища на лаймска болест**. За малария увеличаването на температурата с до 0,5°C би могло да доведе до **увеличение с 30% - 100% на изобилието от комари** (*Caminade et al., 2014; Gething et al., 2010; Pascual et al., 2006*).

В по-общ план, за малария, Денга, Зика и Чикунгуня вируси и *Ross River virus*, и други болести, пренасяни от комари, **повишаването на температурите засяга оцеляването, размножаването и ухапването от комари** (*Campbell et al., 2015; Colon-Gonzalez et al., 2018; Messina et al., 2019; Mordecai et al., 2019*). Чрез механично моделиране на видове комари, патогени и техните топлинни реакции, могат да се направят **по-нюансирани прогнози**. По-специално, разликите между тропическите и умерените патогени — някои нарастващи и някои намаляващи — могат да бъдат прогнозирани въз основа на бъдещите температурни средни стойности и диапазони (*Mardecai et al., 2019*).

Такива **проучвания, които включват как температурата влияе на микробните патогени** — за разлика от само техните вектори или преносители — са доста редки и едва сега се появяват, **въпреки че температурата пряко засяга патогените в световен мащаб**. Повечето изследвания, свързващи повишаващите се температури с микроорганизмите, измерват микробните нива на възпроизводство (*Frey et al., 2013; Ratkowsky et al., 1982; Zwietering et al., 1991*). Все повече обаче има интерес към разбирането на широкомащабните ефекти на температурата, както и например едно неотдавнашно проучване установи, че **повишаването на температурите вероятно ще доведе до значителна промяна в микробните общности, по-специално до увеличаване на биологичното разнообразие на микробите в голяма част от Северна Америка и Тибетското плато** (*Ladau et al., 2018*). Неотдавнашен преглед представи съществени доказателства, че **изменението на климата засяга микроорганизмите** (*Cavicchioli et al., 2019*). Например затоплянето на океаните, подкиселяването и еутрофикацията водят до увеличаване на макроводораслите, което води до унищожаване на коралите и стотици хиляди микробни видове, свързани с коралите (*Bourne et al., 2016; Cavicchioli et al., 2019; Quigley et al., 2018; Torda et al., 2017; Webster u Reusch, 2017; Ziegler et al., 2017*).

От своя страна микроорганизмите **противодойстват**, за да повлияят на изменението на климата чрез своите възможности за функциониране в екосистемата, като например улавяне на въглерод и допринасяне за емисиите на парникови газове (*Atwood et al., 2015; Behrenfeld et al., 2001; Behrenfeld, 2014; Boetius et al., 2013; Bonan, 2008; Cavicchioli et al., 2019; Field et al., 1998; Pan et al., 2011*).

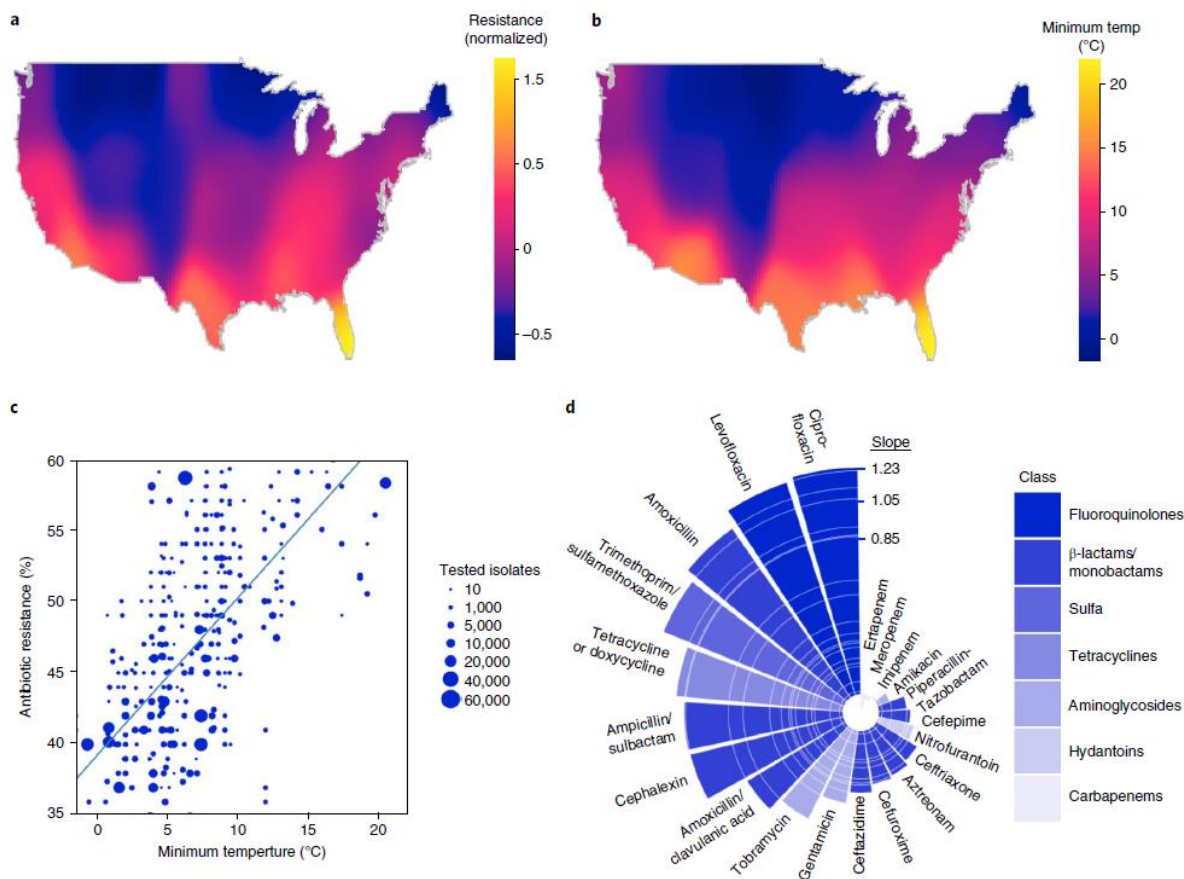
Въпреки че механизмите и характеристиките могат да бъдат различни в морските и сухоземните микробиоми, общото заключение е едно и също: **температурите на затопляне имат и ще продължат да оказват въздействие върху обхвата, разпределението, състава на съобществата и физиологичното и екосистемното функциониране на микроорганизмите**. (*Cavicchioli et al., 2019; Garci'a et al., 2018*).

Проучвания, свързани с изменението на климата с антибиотичната резистентност

Като се има предвид, че съществуват значителни изследвания, които показват как изменението на климата влияе върху глобалното разпространение на бактерии и тяхното физиологично функциониране, не следва да е изненадващо, че изменението на климата ще повлияе на антибиотичната резистентност в световен мащаб. Въпреки това едва през последните няколко години и едва в четири обстойни проучвания има подробности за това как температурата влияе на нивото на резистентност към антибиотици в голям географски мащаб (*MacFadden et al., 2018; McGough et al., 2018; Parnanen et al., 2019; Casadevall et al., 2019*). Тези документи са особено информативни, тъй като те не само описват как нивата на резистентност към антибиотици са се променили с повишаването на температурата, но също така поставят основите за това как можем да направим прогнози за разпространението на антибиотичната резистентност в световен мащаб.

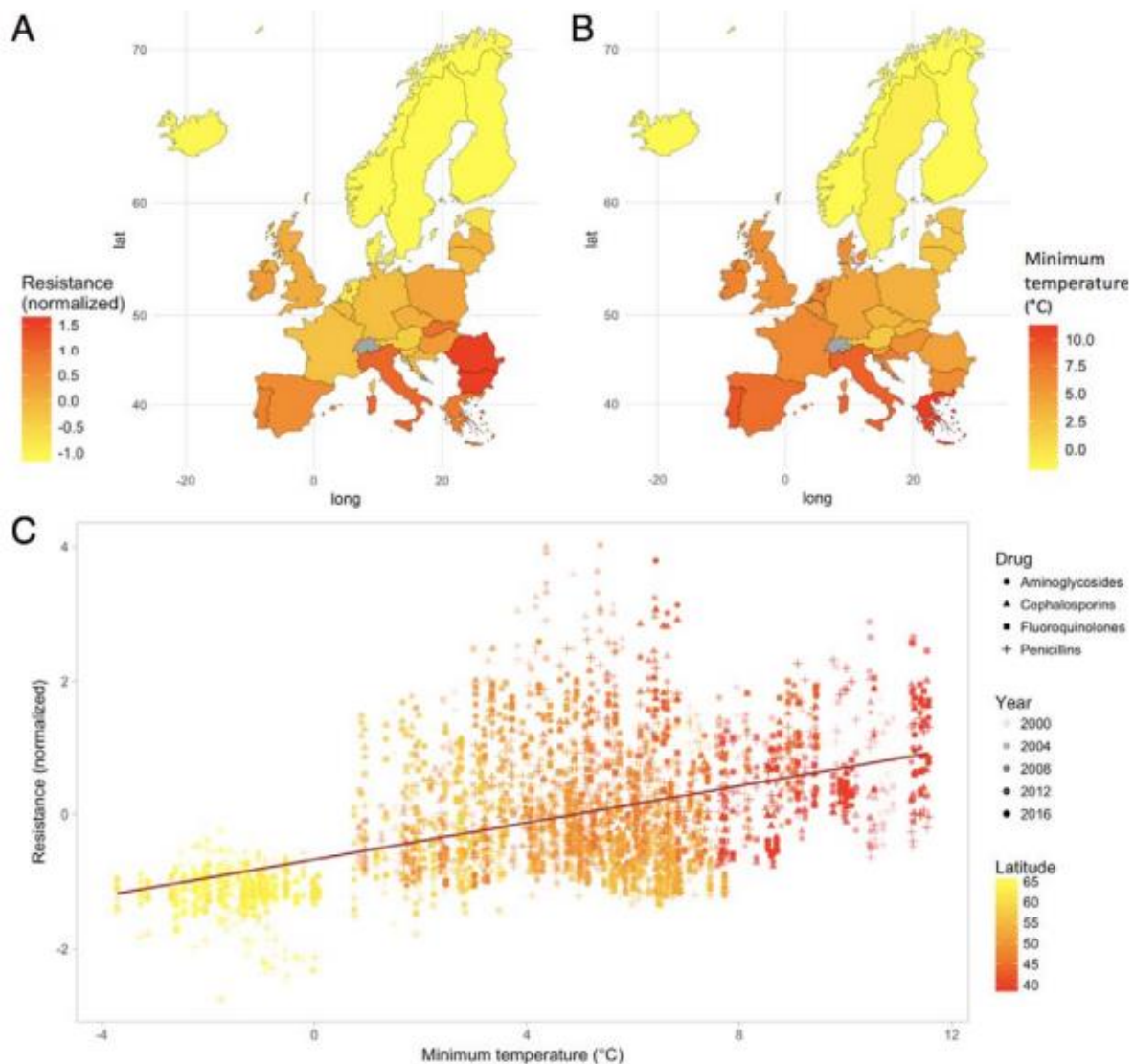
Скороршно проучване на *MacFadden et al. (2018)* има за цел да проучи връзката между температурата и резистентността към антибиотици в цял САЩ (*MacFadden et al., 2018*). Екипът е събрал данни за температурния характер от 1980 до 2010 г., като са използвали минимални и средни температури от цялата страна. Изследователите са определили количествено процентите на резистентни към антибиотици щамове чрез събиране на данни от стотици хосписи и лаборатории в 41 щата, като в крайна сметка имат над 1,6 милиона бактериални патогени в техния набор от данни. Те се съсредоточават върху резистентността при три широко разпространени патогена, пораждащи безпокойство: Грам-отрицателни *E. coli* и *K. pneumoniae* и Грам-положителни *S. aureus*. *MacFadden* и колегите му установяват, че на равнището на популацията на всеки 10°C се наблюдава значително увеличение на процента на резистентни щамове (съответно 4,2%, 2,2% и 2,7% за трите изследвани патогена). Доколкото е известно, това е първото проучване, което изрично свързва повишаването на температурата, което се очаква от изменението на климата, с повишената резистентност към антибиотици при патогените.

Въз основа на тези емпирични констатации статистическите екстраполации на тези данни в бъдеще биха могли да дадат насоки за това, което следва да очакваме по отношение на обхвата на проблема с резистентни към антибиотици патогени в бъдеще. Освен това, чрез комбиниране на тези и подобни данни с климатични прогнози и по-еволюиращи и физиологично обосновани модели - които включват скорост на мутация, постоянна дисперсия или ефективен размер на населението и топлинни реакции - могат да бъдат направени по-целенасочени прогнози по региони и във времето.



Фиг. 6: Увеличаване на антимикробната резистентност с увеличаване на температурата

Още по-скорошно последващо проучване на *McGough et al. (2018)* разгледа температурните ефекти върху резистентността в 28 държави в Европа от 2000 до 2016 г. (*McGough et al., 2018*). В съответствие с *MacFadden et al. (2018)* изследователите са установили, че повишаването на температурата увеличава процента на резистентни към антибиотици бактерии. Това проучване е направило още една крачка напред. Изследователите не само са успели да корелират по-топлите температури с увеличаване на общото присъствие на резистентни бактерии, но също така са открили корелация между по-топлите температури и повишените темпове на промяна за нивата на същите резистентни бактерии. Внимателните и щателни измервания във времето в това проучване през последните две десетилетия позволяват **времени анализ** на резистентността в по-голямата част от Европа. Важно е да се отбележи, че нарастващият процент на резистентност се наблюдава дори след контролиране на известните фактори - като общата консумация на антибиотици и гъстотата на населението - които влияят на резистентността.



Фиг. 7: Увеличаване на минималната температура и взаимосвързано увеличение на резистентността на патогенните микроорганизми в Европа

Същият модел на увеличен процент както на резистентни към антибиотици бактерии, така и на разпространението на резистентни към антибиотици гени при по-топли температури е установен и в голямо **проучване на пречиствателните станции за отпадъчни води в цяла Европа** (Parnanen et al., 2019). Като се има предвид, че **канализационната система е основна точка за пренасяне на човешки бактерии в околната среда**, изследователите се съсредоточиха върху дванадесет системи за пречистване на отпадъчни води в седем европейски държави. Чрез изследване на входящите и изходящите води, за бактерии и гени, резистентни към антибиотици, авторите установяват, че **температурата е критичен двигател на антибиотичната резистентност, измерена чрез устойчивостта и взаимовръзката с разпространението в околната среда** (Parnanen et al., 2019). Изглежда, че има много начини, по-високите температури да повлияят на резистентността, включително чрез по-бърза скорост на мутации с потенциал за устойчивост на резистентните бактерии, чрез ефекти, въпреки които бактериите продължават да съществуват и следователно

променят състава на съобществата, както и чрез скоростта на разпространение в пространствен мащаб.

Друг скорошен документ е от *Casadevall et al. (2019)* - хипотеза, че резистентни към лекарства гъби *Candida auris* се появяват като нов човешки патоген поради нарастващите температури, причинени от глобалното изменение на климата (*Casadevall et al., 2019*). Предполага се, че бозайниците имат относително малко гъбични заболявания в сравнение с изобилието на гъбични видове и такива, които са патогенни при ектотермите. Предполага се, че тази рядкост се дължи на „термичната бариера на бозайниците“ - температурната разлика между температурата на околната среда, при която гъбите могат да оцелеят, и по-високата вътрешна температура на бозайниците. Предполага се, че тази термична бариера е еволюирала в определен времеви период, като гъбичните заболявания служат като селективен агент за бозайниците (*Casadevall, 2012*). По този начин е по-вероятно оцелелите бозайници да са устойчиви на гъбични заболявания.

За разлика от това, много други видове, които представляват значителна част от биологичното разнообразие и екосистемите на планетата, са опустошени от гъбични заболявания. По-конкретно, смята се, че хитридната гъба е причинила изчезването на стотици видове и е застрашила почти една трета от земноводните видове в световен мащаб, което я прави един от най-смъртоносните патогени и инвазивни видове, които съществуват. Твърди се, че разпространението и смъртоносната сила на хитрида са свързани с изменението на климата и повишаването на температурата, като все още се работи значително, за да се анализират различните допринасящи фактори (*O'Hanlon et al., 2018; Rohr et al., 2008; Murray et al., 2011; Rohr u Raffel, 2010*).

С повишаването на температурите вероятно ще има увеличение на гъбичните адаптации към топлината като цяло (*Garcia-Solache, Casadevall, 2010*). Адаптирането към по-топлите среди вече може да се види в експерименталните изследвания на *de Crecy et al., 2009*, проучвания на колекциите от култури на *Robert et al., 2015* и проучвания, сравняващи растежа на гъбичките в по-хладни селски местообитания и по-топли градски местообитания на *McLean et al., 2005 г.*

C. auris вероятно е започнал като растение сапрофит във влажните зони. Последващите промени в температурните характеристики на околната среда са допринесли както за повишеното наличие на *C. auris* (чрез промени в екологичните ниши на гостоприемниците на растенията), така и за полезните мутации, възникнали поради по-голямата експозиция на ултравиолетови лъчи и по-високите температури. Морските птици биха могли да служат като междинен гостоприемник между растенията и хората, тъй като гъбичките, които могат да растат при 40 - 42°C, могат да заразят гостоприемниците на птиците. Въпреки че е трудно да се разграничат окончателните пътища на появата на патогени, изложените аргументи са убедителни, че *C. auris* може да бъде първият вид, открит като човешки патоген в резултат на температурите на затопляне.

Заклучения

В обобщение, промените в температурите вероятно ще доведат до термична адаптация на микроорганизмите, при които се наблюдава повишаване и понижаване на температурата — както вътре в гостоприемника, така и във външната среда. Тези топлинни адаптации могат да имат съпътстващи ефекти, като например по-висока антибиотична резистентност. Дори ако повечето микроорганизми не са патогени, цялата съвкупност от микроорганизми служи като резервоар от резистентни на антибиотици гени, които могат да се предават на патогени. Поради това е от решаващо значение да се проучи появата и устойчивостта на антибиотичната резистентност както при клинично значими патогени, така и при непатогенни бактерии от околната среда. Макар всички селективни фактори и условия за възникване на резистентност да са обстойно проучени в доста трудове, трябва да се прилага мултидисциплинарен подход на работа, обединяващ клинични изпитвания, изследвания на лекарства, геномика, математическо моделиране, клетъчна и молекулярна биология, статистически модели и изчисления, екология, еволюционна генетика, анализ на данни, биохимия, протеомика, климатично прогнозно моделиране, и дори термална физика. Следователно, за да се устои и противодейства на факторите, насърчаващи настоящата и нарастваща криза с антибиотичната резистентност, е необходим мултидисциплинарен, многомащабен подход, който напълно да улавя, отчита и охарактеризира последиците от промените на температурата.

Бъдещи насоки, предизвикателства и препоръки

Поради някои предизвикателства, пред които е изправена продоволствената сигурност и безопасността на храните, както и здравето и благосъстоянието на хора и животни, изменението на климата и антимикробната резистентност, съществува спешна необходимост от определяне на строги политики и конкретни цели. Без съмнения, някои регионални и световни организации вече работят за справяне със съответните проблеми. За да се гарантира продоволствената сигурност в световен мащаб, са набелязани конкретни приоритетни задачи, като например постигането на целта за устойчиво развитие (цел 2) до 2030 г. **Целта за устойчиво развитие 2 е съсредоточена върху премахване на глада, постигане на продоволствена сигурност, подобряване на изхранването и насърчаване на устойчивото селско стопанство до 2030 г.** (Byerlee, Fanzo 2019). Интересно е да се знае, че има липсваща връзка в целите за устойчиво развитие, която е подчертана с възможни препоръки (Veldhuizen et al. 2020), например разликите в хранителната верига на производителите и потребителите, сътрудничеството между национално и световно равнище, пропуските в комуникацията в областта на научните изследвания и политиките. **Програмите за управление на антимикробните средства и работата на СЗО/ФАО в „Плана за действие спрямо антимикробната резистентност за периода 2016—2022“ играят основна и ключова роля по отношение на антимикробната резистентност.** Според неотдавнашен доклад антимикробната резистентност би могла да доведе 24 милиона души до крайна

бедност до 2030 г. (IACG 2019), докато, от друга страна, целта за устойчиво развитие 2 е насочена към премахване на глада до 2030 г. **Бедността не може да сложи край на глада, така че да се ограничи антимикробната резистентност и същевременно да се избегне бедността, наред със здравословна продоволствена система е почти невъзможно; нуждаем се от специални мерки за адаптиране и координирани подходи.** Освен това прилагането на съгласувани и интегрирани подходи за смекчаване на проблемите, свързани със здравето, храните и околната среда, е крайно необходимо.

Препоръки за преодоляване на тези предизвикателства:

- **Предвиждането и прогнозирането** не могат да бъдат „отсечени“ точно във времето поради определени ограничения, като например моделирането не е винаги меродавно.
- **Сътрудничеството** е теоретично, а практически не е достатъчно, трябва по-широк подход, включващ различните дисциплини.
- **Подходът „един е подходящ за всички“** не може да се прилага за всички дисциплини и системи.

Първо, **грешките, неточностите и проблемите при моделирането не са малко и резултатите не винаги са достатъчно верни**, което прави моделирането не достатъчно надежден инструмент за оценката на риска. Освен това **входящите данни и зададените параметри в модела не винаги са достатъчни за прогнозиране на цялостното въздействие от всички страни**. Поради това е **крайно необходим** по-добър начин за оценка на риска чрез **включване на множество други сектори и направления**. Второ, съществува огромна разлика между различните области, които мълчаво засягат и оказват значително въздействие върху устойчивостта на друга система. **Необходима е по-всеобхватна и интегрирана координация между всички съответни области**. Това може да се постигне само **чрез синхронизиране и споделяне на информация, данни и знания**. Накрая, ясно е, че **една политика за всички не е надеждна** по отношение на изпълнението и не може да обхваща всички аспекти. Обмяната на опит, данни и знания ще отвори нова възможност за вземане на по-ефективни решения, а не за вземане на индивидуални мерки и политики. **Кръстосаният поглед към системите ще даде възможност за установяване на по-добър подход за определяне на антимикробната резистентност, изменението на климата и продоволствената система**. По-нататъшен анализ на антимикробната резистентност и климатичните промени е наложителен, за да се определи дали потенциалните последици от изменението на климата върху антимикробната резистентност ще се увеличат в бъдеще.

Снабдяването с храни и системата са уязвими към проблема с антимикробната резистентност и изменението на климата може да изостри антимикробната резистентност, която в крайна сметка представлява заплаха за качеството и безопасността на храните. Следва да се следи отблизо както антимикробната резистентност, така и изменението на климата. **Взаимодействието на микробните общности с климата, особено в морските, сухоземните и селскостопанските екосистеми, играе важна роля за поддържането на**

екологичното равновесие. Въпреки това антропогенните дейности като селското стопанство, промишлеността и интензивните системи за производство на храни значително увеличиха емисиите на парникови газове, също така прекомерната употреба на антибиотици в човешкия и ветеринарния сектор, добавиха негативно влияние върху това равновесие в екосистемите. Под двойното предизвикателство, свързано с антимикробната резистентност и изменението на климата, продоволствената система е изложена на риск както в качествено, така и в количествено отношение, а глобалната заплаха за продоволствената сигурност се е увеличила отколкото преди. Разработването на иновативни стратегии за производство на животни и управление на отпадъците с цел намаляване на антимикробната резистентност в системата за производство на храни, като същевременно се запазят производителността и рентабилността, хуманното отношение към животните, безопасността и сигурността на храните и качеството на околната среда, е пътят за изграждане на здравословна продоволствена система на нашата планета.

Изготвил:

Красимира Захариева,
Главен експерт в дирекция „ОРХВ“, „ЦОРХВ“

Използвана литература:

- *Antimicrobial Resistance, Food Systems and Climate Change - Mashkoor Mohsin, Ahtesham Ahmad Shad, Jabir Ali, and Sajjad-ur-Rahman*
- *Compounding Effects of Climate Warming and Antibiotic Resistance - Alejandra Rodri'guez-Verdugo, Natalie Lozano-Huntelman, Mauricio Cruz-Loya, Van Savage and Pamela Yeh*
- *Antibiotic resistance increases with local temperature - Derek R. MacFadden, Sarah F. McGough, David Fisman, Mauricio Santillana and John S. Brownstein*
- *Antibiotic residues in final effluents of European wastewater treatment plants and their impact on the aquatic environment - Sara Rodriguez-Mozaza, Ivone Vaz-Moreirac, Saulo Varela Della Giustinaa, Marta Llorcaa, Damià Barcelóa, Sara Schuberte, Thomas U. Berendonke, Irene Michael-Kordatouf, Despo Fatta-Kassinof, Jose Luis Martinezh, Christian Elpersi, Isabel Henriquesj, Thomas Jaegerk, Thomas Schwartzk, Erik Paulshusl, Kristin O'Sullivanl, Katariina M.M. Pärnänenm, Marko Virtam, Thi Thuy Don, Fiona Walshn, Célia M. Manaia*
- *Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000-2016 - Sarah F. McGough, ScM, Derek R. MacFadden, MD, Mohammad W. Hattab, PhD, Kåre Mølbak, MD, Mauricio Santillana, PhD*
- *Antibiotic resistance in European wastewater treatment plants mirrors the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence - Katariina M. M. Pärnänen, Carlos Narciso-da-Rocha, David Kneis, Thomas U. Berendonk, Damiano Cacace, Thi Thuy Do, Christian Elpers, Despo Fatta-Kassinof, Isabel Henriques, Thomas Jaeger, Antti Karkman, Jose Luis*

Martinez, Stella G. Michael, Irene Michael-Kordatou, Kristin O'Sullivan, Sara Rodriguez-Mozaz, Thomas Schwartz, Hongjie Sheng, Henning Sørum, Robert D. Stedtfeld, James M. Tiedje, Saulo Varela Della Giustina, Fiona Walsh, Ivone Vaz-Moreira, Marko Virta, Céla M. Manaia

- *Antimicrobial resistance in the farm-to-plate continuum: more than a food safety issue* - Luria L Founou, Raspail C Founou & Sabiha Y Essack - <https://www.future-science.com/doi/10.2144/fsoa-2020-0189>
- [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00091-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00091-5/fulltext)
- *The overlooked pandemic of antimicrobial resistance* - Ramanan Laxminarayan - [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00087-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00087-3/fulltext)
- *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis* - <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902724-0>
- O'Neill J. *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
- O'Neill J. *Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
- de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. *Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050?* PLoS Med 2016;
- National Office for Animal Health. *NOAH response to final*
- O'Neill AMR review report July 2016. Middlesex: National Office for Animal Health, 2016.
- WHO. *Antimicrobial resistance*. 2021. <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed Feb 23, 2021).
- Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. *Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon*.
- de Kraker MEA, Lipsitch M. *Burden of antimicrobial resistance: compared to what?* Epidemiol Rev 2021;
- Fullman N, Yearwood J, Abay SM, et al. *Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet 2018;
- WHO. *Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions*. Geneva: World Health Organization, 2020
- Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. *Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet 2020
- Ter Kuile BH, Kraupner N, Brul S. *The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care*. FEMS Microbiol Lett 2016
- <https://www.bam-bg.net/index.php/bg/articles/10-bg-bg/143-ab-resistance2021>