



**LIETUVOS
AGRARINIŲ IR MIŠKŲ
MOKSLŲ CENTRAS**

PROJEKTO ATASKAITA

PIP projekto 10-038-T-0055

Pasiruošti teikti tarpdisciplininio projekto paraišką pagal programos „Europos horizontas“ kvietimą EIC „Pathfinder“.

Institucija: Lietuvos agrarinių ir miškų mokslų centras

2025

Turinys	2
Įvadas	3
Projekto tikslas ir aktualumas	4
1.Literatūros analizė	5
1.1. Globalus mastas	5
1.3. Bioplėvelės ir kiti pavojingi dariniai	7
1.4. Neorganinės antimikrobinės medžiagos	13
1.4.1. Metalai ir jų oksidai	13
1.5. „Išmanūs“ neorganiniai dariniai	23
1.6. Organinės ir biologinės kilmės antimikrobinės medžiagos	24
1.6.1. Natūralūs junginiai	24
1.7. Antimikrobiniai peptidai (AMP)	28
1.8. Polimerai ir biosurfaktantai	29
1.9. Hibridiniai nanokompozitai	30
2. Idėjos atitikties vertinimas	34
2.1. Atitiktis Europos žaliojo kurso nuostatomis	34
3. Atitiktis „raudonosios biotechnologijos“ (sveikatos ir mitybos bioinovacijų) strategijai	35
4. Atitiktis žiedinės ekonomikos principams	35
5. Atitiktis atsakingos gamybos ir vartojimo principams	35
6. Strateginiai projekto kelrodžiai: įgyvendinti partnerių susitikimai	37
7. Projekto apibendrinimas	43

Ivadas

Viena iš Lietuvos Respublikos švietimo, mokslo ir sporto ministerijos mokslo plėtros programos pažangos priemonės Nr. 12-001-01-02-01 problemų yra nepakankami Lietuvos mokslo institucijų gebėjimai ir paskatos rengti tarptautines MTEP paraiškas. Šiuo projektu siekėme prisidėti prie šios problemos sprendimo: projekto metu buvo išanalizuota literatūra su komandos ekspertais, renginių bei vertimo paslaugas, kurios padės parengti aukštos kokybės paraišką pagal programos „Europos horizontas“ kvietimą **EIC „Pathfinder“**, atliekant tarpdisciplininius tyrimus kartu su partneriais iš trijų ES / asocijuotųjų valstybių.

Projekto pradžioje atliktas idėjos atitikties vertinimas, siekiant įsitikinti, kad numatoma kryptis dera su Europos žaliojo kurso nuostatomis ir „raudonosios biotechnologijos“ (sveikatos ir mitybos bioinovacijų) tikslais. Dėmesys telkiamas į žiedišumą ir efektyvų išteklių naudojimą, biologinės įvairovės ir žaliosios infrastruktūros apsaugą bei taršos mažinimą, taip pat – į atsakingo vartojimo ir gamybos principų taikymą. Šiame kontekste pasirinkta teminė ašis – antimikrobinės medžiagos, kurių kūrimas ir taikymas leidžia vienu metu spręsti visuomenės sveikatos, aplinkosaugos ir ekonominio tvarumo uždavinius.

Kasdienėje aplinkoje mikroorganizmai (bakterijos, grybai, virusai) yra visur, o šiuolaikinis gyvenimo būdas – globalios tiekimo grandinės, uždaros patalpos, intensyvus mobilumas – sudaro palankesnes sąlygas jų plitimui. Paviršiai, įskaitant medicinos prietaisų komponentus, yra jautrūs kolonizacijai ir bioplėvelių formavimuisi; tokios struktūros sunkiai pasiduoda įprastoms dezinfekcijos priemonėms ir antibiotikams, kelia grėsmę pacientų saugai bei didina sveikatos sistemos kaštus. Dėl to auga poreikis naujos kartos sprendimams, kurie užkirstų kelią kolonizacijai, mažintų infekcijų riziką ir prisidėtų prie antimikrobinio atsparumo valdymo.

Projekte numatyta kurti aplinkai draugiškas, iš atsinaujinančių šaltinių gaunamas antimikrobinės medžiagas, pritaikomas sveikatos priežiūros, agro-maisto ir viešosios erdvės sektoriuose. Siekiama, kad jos būtų efektyvios ne tik prieš bioplėveles, bet ir prieš antibiotikams atsparias (MDR/XDR) bakterijas, mažinant kolonizacijos ir pernešimo riziką ant kritinių paviršių. Medžiagos turi būti tinkamos integruoti į žiedinės ekonomikos modelius (biologinis skaidumas, perdirbamumas), o jų gamyba ir naudojimas – atitikti atsakingos gamybos bei vartojimo principus. Toks požiūris leidžia suderinti visuomenės sveikatos tikslus su Žaliojo kurso ambicijomis ir sukuria pagrindą tvarioms, įrodymais grįstoms inovacijoms.

Projekto tikslas ir aktualumas

Pasiruošti teikti tarpdisciplininio projekto paraišką pagal programos „Europos horizontas“ kvietimą EIC „Pathfinder“.

Antimikrobinis atsparumas (AMR) yra vienas didžiausių visuomenės sveikatos, aplinkosaugos ir ekonominių iššūkių, su kuriuo susiduria šiuolaikinė visuomenė. Sparčiai plintančios antibiotikams atsparios bakterijų padermės, ypač MDR (multidrug-resistant) ir XDR (extensively drug-resistant) grupių, mažina įprinio gydymo efektyvumą, didina komplikacijų, hospitalizacijos trukmės ir mirtingumo riziką. Prognozuojama, kad iki 2050 m. nuo AMR kasmet gali mirti daugiau nei 10 mln. žmonių, o ekonominiai nuostoliai viršys 100 trilijonų JAV dolerių.

Tradicinės priemonės – dezinfekantai, antibiotikai ar sterilizavimo metodai – tampa vis mažiau veiksmingos. Todėl būtina kurti inovatyvius, aplinkai saugius ir efektyvius sprendimus, orientuotus į prevenciją, o ne tik gydymą. Vienas efektyviausių būdų – paviršiaus apsaugos inovacijos: funkcinės dangos, kurios neleidžia mikroorganizmams prisitvirtinti, daugintis ar formuoti bioplėvelių. Toks požiūris padeda sumažinti infekcijų plitimą ir kartu mažina antibiotikų vartojimo poreikį.

Projekte siekiama kurti antimikrobines medžiagas, pagrįstas žaliaja sinteze ir atsinaujinančių šaltinių naudojimu, kurios atitiktų Europos žaliojo kurso, žiedinės ekonomikos, atsakingos gamybos ir raudonosios biotechnologijos principus. Tokios medžiagos ne tik prisideda prie AMR valdymo, bet ir mažina aplinkos taršą, užtikrina tvarių produktų kūrimą bei skatina bioinovacijų plėtrą sveikatos, agro-maisto ir viešųjų paslaugų sektoriuose.

Svarbu pažymėti, kad šis projektas neapsiriboja fundamentiniu tyrimu – jis orientuotas į tarptautinę paraišką pagal EIC „Pathfinder“ kvietimą, kur siekiama išvystyti proveržio technologiją, turinčią ilgalaikį poveikį ES inovacijų ekosistemai. Projekto aktualumą sustiprina ir tai, kad jis apjungia tarpdisciplinines žinias (medžiagų inžineriją, biotechnologijas, mediciną, aplinkosaugą) bei tarptautinį bendradarbiavimą su stipriais ES partneriais, taip atliepdamas vieną iš svarbiausių Lietuvos mokslo plėtros programos tikslų – skatinti aukštos kokybės tarptautinių MTEP paraiškų rengimą.

1.Literatūros analizė

1.1. Globalus mastas

Žmogaus organizmas nėra sterilus; jis kolonizuotas daugybės mikroorganizmų, kurie yra normalios mikrofloros dalis ir gyvena kaip nežalingi komensalai. Įprastomis sąlygomis gyvenančios bakterijos odoje, nosiaryklėje, žarnyne atlieka svarbų apsauginį vaidmenį, nes neleidžia šiose vietose daugintis patogeniniams mikroorganizmams. Šito barjero apsauginių funkcijų praradimas dėl tam tikrų priežasčių yra svarbus infekcijos atsiradimo veiksnys. Pasikeitus organizmo būklei, susilpnėjus imunitetui, iki tol buvusios nepatogeninės bakterijos gali virsti patogeninėmis ir sukelti infekcijas – nuo nedidelių iki gyvybei pavojingų. Žaizdos yra imlios mikroorganizmų kontaminacijai tiek iš išorės, tiek iš organizmo vidaus šaltinių, kaip antai nosiaryklės, odos, virškinamojo trakto. Infekcija – tai nuolat kintančios sąveikos tarp mikroorganizmų, žmogaus, kaip jų šeimininko, ir juos supančios aplinkos padarinius. Mikroorganizmų poveikiui viršijus šeimininko gynybinį pajėgumą, žaizdos gijimas sutrinka, organizme dėl infekcijos pasireiškia galimai pavojingi pokyčiai.

Mirtinumas ir dinamika. 2019 m. bakterinis antimikrobinis atsparumas (AMR) buvo susijęs su 4,95 mln. mirčių, iš kurių 1,27 mln. tiesiogiai priskirta atsparumui (angl. attributable), kaip pirmą kartą visuotiniu mastu suskaičiavo GRAM konsorciumo tyrimas. Atnaujinti 2024 m. įverčiai rodo, kad 2021 m. pasaulyje užfiksuota \approx 4,71 mln. su AMR susijusių (angl. associated) mirčių ir \approx 1,14 mln. tiesiogiai priskiriamų mirčių – bendra našta išlieka itin didelė, nors regioniniai pokyčiai skiriasi.

Pagal amžių našta kinta priešingomis kryptimis: < 5 m. vaikų mirtys nuo AMR per 1990–2021 m. sumažėjo > 50 %, o \geq 70 m. amžiaus grupėje padidėjo > 80 %, atspindėdamos visuomenių senėjimą ir sudėtingesnę lėtinių ligų gydymą.

Dažniausi „žudikai“ ir pavojingiausios kombinacijos. Didžiausią našta lemia *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (įskaitant MRSA) ir karbapenemams atsparūs gramneigiami patogenai. 2019 m. viena patogeno–vaisto kombinacija – MRSA – lėmė > 100 000 priskiriamų mirčių; dar šešios kombinacijos (tarp jų III kartos cefalosporinams atspari *E. coli*, karbapenemams atspari *A. baumannii* ir *K. pneumoniae*, fluorochinolonams atspari *E. coli*) sukėlė po 50 000–100 000 mirčių kiekviena.

Infekciniai sindromai. Beveik 80 % AMR naštos tenka apatinių kvėpavimo takų ir krūtinės 1aštos infekcijoms, kraujo srovės infekcijoms ir intraabdominalinėms infekcijoms – pirmoji grupė vien 2019 m. siekė > 1,5 mln. su atsparumu susijusių mirčių.

Geografiniai skirtumai. Didžiausi AMR mirtingumo rodikliai fiksuojami Subsacharinėje Afrikoje ir Pietų Azijoje. 2019 m. Subsacharinėje Afrikoje AMR buvo susijęs su ~99 mirčių/100 000 gyv., o tiesiogiai priskiriamas – ~24/100 000; Pietų Azijoje – atitinkamai ~77/100 000 ir ~22/100 000, kas keliskart viršija aukštų pajamų šalių rodiklius. Detalesnės apžvalgos patvirtina, kad Subsacharinė Afrika 2019 m. turėjo aukščiausią priskirtiną AMR mirtingumą visame pasaulyje.

Ypatingos populiacijos. Naujagimių sepsio ir kitų infekcijų našta išlieka didelė – globalūs vertinimai rodo šimtus tūkstančių mirčių kasmet, ypač Pietų Azijoje ir Subsacharinėje Afrikoje, kur laboratorinės diagnostikos ir antimikrobinių valdymo sistemos dar silpnos.

Perspektyva iki 2050 m. Naujų prognozių duomenimis, jei tendencijos nesikeis, kasmetinės su AMR tiesiogiai priskiriamos mirtys gali padidėti ~67 % – nuo 1,14 mln. (2021) iki ~1,91 mln. (2050), o su AMR susijusios mirtys – iki ~8,22 mln. per metus. (Pastaba: šios prognozės neapima vaistams atsparios tuberkuliozės, kuri vertinama atskirai WHO ataskaitose.)

Svarbu mokslinei interpretacijai. GRAM metodikoje skiriamos dvi sąvokos – „susijusios“ (associated) ir „priskiriamos“ (attributable) mirtys; pirmuoju atveju skaičiuojama bendra infekcijų našta esant dabartiniam atsparumo lygiui, antruoju – mirtys, kurios nebūtų įvykusios, jei visi atvejai būtų buvę jautrūs standartiniam gydymui. Tai paaiškina skirtingus skaičius ir ypač svarbu vertinant intervencijų (vakcinacijos, IPC, racionalaus vartojimo) potencialą.

Kontekstas sveikatos politikai. WHO GLASS ir jo 2025 m. ataskaita pabrėžia būtinybę ne tik rinkti atsparumo duomenis, bet ir sieti juos su antimikrobinių vartojimu (AMU) bei aplinkos rodikliais – taip tiksliau nustatomi „karštieji taškai“ ir galima priimti duomenimis grįstus sprendimus.

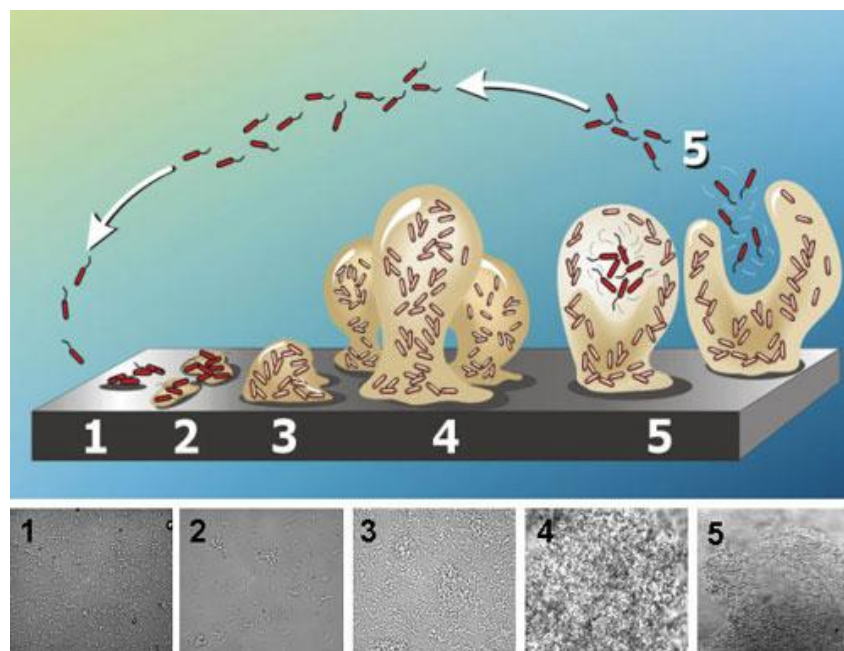
Apibendrinant, AMR yra globali, bet labai netolygiai pasiskirsčiusi našta: ryškiausia ji regionuose, kur silpnesnė sanitarija ir prieiga prie laboratorinės diagnostikos, o daugiausia mirčių lemia keli universalūs patogenai ir sindromai. Bendra kryptis – senstančių visuomenių ir sunkiai gydomų gramneigiamų infekcijų našta auga, todėl prioritetas turi būti kompleksinės, į „One Health“ orientuotos intervencijos, derinančios atsakingą vartojimą, IPC, vakcinaciją, naujas terapijas ir realaus laiko stebėseną.

1.3. Bioplėvelės ir kiti pavojingi dariniai

Gamtoje mikroorganizmai retai gyvena izoliuotose vienos rūšies kolonijose. Jiems būdingas „gyvenimas“ biocenozėse, vadinamose bioplėvelėmis. Bioplėvelė – tai plačiai paplitusi mikroorganizmų gyvavimo forma (1 pav.). Bioplėvelė susidaro per kelis etapus. Pradžioje (1-oji stadija) vyksta pirminis bakterijų sukibimas ir adsorbcija, kurie gali būti išardomi; tai – grįžtamasis procesas. Antrojoje – fiksacijos stadijoje – mikroorganizmai išskiria polimerus, užtikrinančius tvirtą sukibimą (negrįžtamas procesas). Brendimo stadijoje (3-ioji stadija) mikroorganizmai prisitvirtina prie epitelio, palengvina naujų ląstelių prisijungimą ir tarpląsteliniam užpilde sujungia visą koloniją. Jame kaupiasi maisto medžiagos, ir mikroorganizmai pradeda daugintis. 4-oji stadija – visiško subrendimo stadija, kai susiformavusi bioplėvelė įgauna savo dydį ir formą, o tarpląstelinis užpildas apsaugo ją nuo išorinių neigiamų veiksnių. Galiausiai 5-ojoje stadijoje vyksta bakterijų išplitimas (dispersija), kurios metu periodiškai atsiskiria atskiros bakterijų ląstelės, sukurdamos naujas kolonijas (Van den Driessche, Brackman, Swimberghe, Rigole 2017; Zhang ir kt., 2017).

Bioplėvelės gaubia matriksas, sudarytas iš polisacharidų, taip pat jame yra DNR ir baltymų. Tarpląstelinė cheminė komunikacija, arba kvorumo jutimas, leidžia bakterijoms koordinuoti savo veiklą ir telktis į biocenozes. Dėl to bioplėvelės nėra tik bakterinis gleivių sluoksnis, bet ir biologinė sistema – bakterijos yra organizuotos į koordinuotą, funkcionalią biocenozę (Van den Driessche, Brackman, Swimberghe, Rigole, 2017). Mikroorganizmai, esantys bioplėvelėje, suformuoja metabolinius konsorciumus: vienas mikroorganizmas tampa maitinimosi šaltiniu kitam, formuojasi primityvus genetinės informacijos apsikeitimas, skatinamas atsparumas fagocitozei ir antibiotikams.

Bioplėvelės sudarančios bakterijos gali būti šimtus kartų atsparesnės antibiotikams ir dezinfekcinėms medžiagoms nei planktoninės bakterijos (Zhang ir kt., 2017). Infekcijos metu planktoninės bakterijos patenka į kraujotaką ir gali būti neutralizuojamos antibiotikų bei imuninės sistemos. Tačiau bioplėvelę sudarančios bakterijos pasižymi itin dideliu atsparumu antibiotikams (net 1000 kartų didesnei antibiotikų koncentracijai nei įprasta terapinė) ir ląsteliniam bei humoraliniam imunitetui; dėl šios priežasties jos išlieka ir nulemia infekcijos pasikartojimą.



1 pav. Bioplėvelės brendimo etapai (1 – pirminis sukibimas ir adsorbicija; 2 – fiksacija; 3 – prisitvirtinimas; 4 – visiškas subrendimas; 5 – dispersija) ir *P. aeruginosa* bioplėvelės brendimo mikronuotraukos (Van den Driessche, Brackman, Swimberghe, Rigole, 2017)

Bioplėvelės sudarančios bakterijos sukelia invazinių prietaisų (kateterių, inkubacinių vamzdelių, protezų, stimuliatorių, lęšių ir kt.) atnešamas infekcijas, taip pat ir audinių infekcijas (plaučių, lėtinį osteomielitą, lėtinį vidinės ausies uždegimą, endokarditą ir kt.). Vieną iš didesnių problemų bioplėvelės sudaro lėtinių žaizdų infekcijoms (praguloms, trofinėms opoms, diabetinėms pėdoms), nes dėl pažeisto odos vientisumo sudaromos palankios sąlygos bakterijų kolonizacijai. Pavyzdžiui, *P. aeruginosa* bakterijos sukeltos lėtinės žaizdų infekcijos yra didesnės, gilesnės ir sunkiau gyjančios dėl bioplėvelių susidarymo bei kitų virulentiškumo veiksnių, apsaugančių bakterijas nuo imuninių mechanizmų (Van den Driessche, Brackman, Swimberghe, Rigole, 2017). Todėl bioplėvelės yra itin pavojingos žmogaus sveikatai, nes silpnina imuninę organizmo reakciją. Nustatyta, kad apie 80 % bakterinių hospitalinių infekcijų yra susijusios su bioplėvelėmis.

Didžioji dalis pavojingų infekcijų prasideda nuo mikrobinės kontaminacijos paviršiuose, kurie yra nuolat liečiami, ilgai drėksta arba yra integruoti į žmogaus organizmą (pvz., kateteriai, implantai, ventiliacijos sistemos). Tokie paviršiai tampa palankia terpe bioplėvelėms formuotis –

tai struktūrizuotos mikroorganizmų bendrijos, kurios pasižymi iki 1000 kartų didesniu atsparumu antibiotikams nei planktoninės bakterijos.

Paviršių apsauga tampa ypač svarbi šiose srityse:

Medicinoje: infekcijos, susijusios su invaziniais prietaisais (kateteriais, endoprotezais, lęšiais), yra pagrindinė hospitalinių infekcijų priežastis. Iki 80 % tokių infekcijų siejama su bioplėvelėmis, o jų gydymas dažnai reikalauja prietaiso pašalinimo ar chirurginės intervencijos.

Viešosiose erdvėse: durų rankenos, turėklai, stalai, tualetų paviršiai – tai nuolatinio kontakto zonos, kuriose gali vykti mikrobu pernaša tarp šimtų ar tūkstančių žmonių. COVID-19 pandemija parodė, kaip greitai gali plisti infekcijos per paviršius, ypač esant ribotam dezinfekavimo dažniui.

Agro-maisto sektoriuje: apdorojimo paviršiai, pakavimo linijos, pakuočių vidiniai sluoksniai – tai kontaktinės vietos, kuriose biofilmai gali tapti ilgalaikiais patogenų rezervuarais, atspariais šilumai, valymui ir cheminėms priemonėms. Tai kelia riziką tiek žmonių sveikatai, tiek maisto saugai.

Šiuolaikinės aplinkybės reikalauja nebe tik dezinfekuoti paviršius po užteršimo, bet iš anksto užtikrinti, kad paviršiai būtų atsparūs mikrobu prisitvirtinimui ir kolonizacijai. Tai reiškia poreikį: kurti aktyvias arba stimuliuojamas antimikrobines dangas, kurios veikia tik infekcijos židinyje, naudoti kontaktinio žudymo principą (pvz., kationinius polimerus, AgNP, antimikrobinius peptidus), diegti „safe-by-design“ kompozitus, kurie vienu metu yra saugūs vartotojui ir veiksmingi prieš mikroorganizmus, integruoti antimikrobines funkcijas į biologiškai skaidžias, perdirbamas ar kompostuojamas sistemas, ypač maisto pakuotėse.

Projektu plėtojamos technologijos – žaliosios sintezės metalu pagrįstos nanomedžiagos, organiniai antimikrobiniai junginiai ir jų hibridiniai kompozitai – atsako į šį poreikį, kurdami naujos kartos paviršius, kurie padeda:

- užkirsti kelią kolonizacijai,
- sumažinti infekcijų riziką,
- mažinti priklausomybę nuo antibiotikų ir cheminių dezinfektantų,
- skatinti sveikesnę, tvaresnę aplinką medicinoje, maisto tiekimo grandinėje ir viešojoje erdvėje.

Kodėl atsparumas auga?

1. Nesaikingas plataus spektro antibiotikų vartojimas.

- Bendruomenės vartojimas ES nuo 2012 m. sumenko ~23 %, tačiau pandemijos laikotarpiu kai kuriose šalyse, pvz. Graikijoje ir Rumunijoje, ambulatorinių receptų skaičius vėl viršijo 24 DDD/1000 gyv./d.

- Veterinarijoje globaliai dar ~70 % visų antimikrobinių skiriama gyvūnams, o Pasaulio banko scenarijus prognozuoja iki 2030 m. 11 % augimą (Van Boeckel et al., 2023).

2. Neoptimali infekcijų kontrolė ir sanitarija.

- COVID-19 metu pagerėjusi rankų higiena ligoninėse padėjo laikinai sumažinti MRSA, tačiau 2022-aisiais MRSA paplitimas vėl pasiekė 16,7 % visų *S. aureus* bakteriemijų.

3. Farmacinė tarša ir klimato kaita.

- WHO 2022 m. įvardijo daugelyje Pietų Azijos upių aptinkamas antibiotikų koncentracijas, >50 kartų viršijančias PNEC ribas, o tai skatina atsparumo genų horizontalų perdavimą.

Klinikinis poveikis

- ***S. aureus***. MRSA tebėra dažniausia odos ir minkštųjų audinių infekcijų (OMAI) priežastis; jos atveju hospitalinis mirštamumas siekia 12–25 %, o gydymo kaina ligoninėse padidėja ~40 %.

- ***E. coli***. ESBL+ *E. coli* šlapimo takų infekcijos bendruomenėje daugėja 6–8 % kasmet, o karbapenamams atsparių *E. coli* (CREC) protrūkiškai jau registruojami Italijoje, Ispanijoje ir Graikijoje. Šių infekcijų mirštamumas gali siekti 30 %, kai tinkamo empirinio gydymo langas prarandamas.

Inovatyvi kryptis	Naujausi pasiekimai
Fagų terapija	2023-aisiais Belgijoje įsteigtas pirmasis ES Fagų bankas; vyksta III fazės tyrimai dėl <i>Pseudomonas</i> ir <i>Staphylococcus</i> bakteriofagų kokteilių (Delphi Pharma).
Kvorumo slopinimas inhibitoriai)	Sintetiniai furanonų analogai ir AI-2 mimetikai mažina (QS- biofilmų susidarymą be selekcinio spaudimo; keli kandidatai (BBT-369, QSI-11) pereina į I/II fazę.
Antimikrobinės nanomedžiagos	<i>In situ</i> „žalia“ sidabro nanodalelių sintezė iš augalinių polifenolių rodo >4 log <i>S. aureus</i> redukciją per 30 min. (Kumar et

Inovatyvi kryptis	Naujausi pasiekimai
Bakteriocinai ir enzimai	al., 2024); daugiafunkcis sidabro-cinko oksido kompozitas patenka į Horizon Europe projektą „NanoFightAMR“. Inžineriniai endolizinais (Exebacase, CF-370) demonstruoja sinergiją su β-laktamais prieš MRSA; AB-SA01 gavo FDA „Breakthrough Therapy“ statusą bakteriniam perikarditui.
Vakcinės	Vakcina nuo E. coli (ExPEC-904) IIb fazėje sumažino šlapimo takų infekcijų atsinaujinimą 48 %. ES paspartinta „Advance Market Commitment“ schema UTI vakcinai iki 2030 m.

1. ES „AMR Action Plan 2024–2030“

Europos Komisija 2024 m. pristatė atnaujintą veiksmų planą, kurio centrinė ašis – **1 mlrd. EUR vertės „pull“ mechanizmas** (vadinamasis „abonemento“ arba „subscription“ modelis). Valstybės narės įsipareigoja kasmet mokėti fiksuotą abonentinį mokestį farmacijos kompanijoms, kurios į rinką atneš „pirmos klasės“ antibiotiką prieš WHO bei ECDC prioritetinius patogenus (pvz., karbapenemams atsparias *Klebsiella*, *Acinetobacter*). Už abonementą gamintojas privalės:

- užtikrinti nuolatinį tiekimą mažiausiai 10 metų,
- vykdyti atsakingą rinkodarą (tik indikacijoms, patvirtintoms ASPHER gairėse),
- pateikti duomenis apie vartojimą ir atsparumo tendencijas per European Health Data Space (EHDS-AMR) modulį.
- Modelis grindžiamas Jungtinės Karalystės (NHS) ir Švedijos pilotais, tačiau perkeliamas ES mastu – tikimasi iki 2030 m. į rinką atvesti bent 5 „pirmo-klasės“ antibiotikus ir užtikrinti komercinę jų gyvybingumą.
- **„AMR Innovation Booster“** – 200 mln. EUR Horizon Europe rezervas fagų, bakteriofagų lizino, QS-inhibitorių ir CRISPR-antimikrobiotikų proof-of-concept studijoms.
- **EU-JAMRAI 2 (2024–2027)** – jungtinis veiksmų projektas, suvienijęs 24 šalis dėl vienodų IPC (infection-prevention-control) standartų ir nacionalinio stebėsenos duomenų harmonizavimo.
- Farmacijos teisėkūros peržiūra (COM(2024) 197 final) įveda **rašytinio atsparumo valdymo plano** reikalavimą kiekvienam naujam antimikrobiniam preparatui.

2. WHO GLASS 2.0 (2024)

Pasaulio sveikatos organizacija perėjo prie **GLASS 2.0** – realaus laiko atsparumo ir suvartojimo stebėsenos platformos, kurią 2025-ųjų pradžioje naudoti pradės **127 šalys** (praktiškai trečdalis pasaulio ligoninių laboratorijų). Naujovės:

- **Bed-to-Cloud duomenų srautas** – standartizuotos HL7 FHIR sąsajos laboratoriniams informacinėms sistemoms.
- **AWaRe-Watch** modulis – susieja stebimus antibiotikų receptus su AWaRe kategorijomis (Access-Watch-Reserve) ir siunčia įspėjimus, kai „Reserve“ grupės vaistų vartojimas viršija 5 % ligoninės DDD.
- **Environmental Surveillance Add-On** – pirmą kartą renkami duomenys apie antibiotikų likučius farmacinės gamybos nuotekose ir upių vandenyse Pietų Azijoje, Afrikoje bei Pietų Amerikoje.
- **GLASS-AMU vizualizacijos įrankis** leidžia LMIC sveikatos ministerijoms tiesiogiai lyginti skirtingų regionų vartojimo (DDD/1000 gyv./d.) ir atsparumo rodiklius, kad būtų galima priimti tiksles „antibiogramų“ rekomendacijas.

3. G7 „100-DAY MISSION on AMR“ Po 2023 m. Hirošimos deklaracijos G7 šalys priėmė ambicingą „100 dienų misiją“: esant naujam arba sparčiai plintančiam atsparumo mechanizmui, per 100 dienų turėti (a) veikiančią diagnostiką, (b) kliniškai patvirtintą terapinę arba profilaktinę priemonę, (c) dalijimosi duomenimis platformą. Vykdymo struktūra:

- **„Pathogen Radar“** – jungtinė Jungtinės Karalystės, Vokietijos BfR ir Kanados „Genome Canada“ sekoskaitos duomenų talpykla.
- **Medicines for AMR Partnership (MAP)** – G7 farmacijos įmonės įsipareigojo suteikti išankstinę prieigą prie junginių kolekcijų ir skaidriai pasidalyti ankstyvajais PK/PD duomenimis.
- **Reguliacinis „express lane“** – EMA, FDA, PMDA ir Health Canada sutiko, kad prioritetinėms AMR indikacijoms > III fazės duomenys generuojami adaptuotame „seamless“ (II/III) tyrimo dizainuose.

Iniciatyva	Esmė	2024–2025 m. pažanga
UNGA High-Level Meeting on AMR (2024-09)	Antras istorinis JT aukščiausio lygio susitikimas, skirtas AMR	Priimta politinė deklaracija dėl nepriklausomo „IPCC-tipo“ panelio AMR klausimais ir 5 mlrd. USD „AMR

Iniciatyva	Esmė	2024–2025 m. pažanga
CARB-X 2.0	Ne pelno fondas ankstyvai AMR R&D paramai	Acceleration Facility“ LMIC laboratorijų stiprinimui Naujas 370 mln. USD portfelis, įtrauktas „biologinių skaitmeninių terapijų“ (fago-CRISPR) skaidinys
GARDP & C-GHH	Visuomeninio intereso partnerystė, kuri licencijuoja antibiotikus LMIC	2025 m. planuoja pateikti cefiderokolio generinį variantą su prieinamumo licencija Afrikai
JAV PASTEUR Act (dar svarstomas)	Federalinis abonemento modelis (3 mlrd. USD)	2024 m. Birželį pakartotinai pateiktas Senatui; numato fiksuotą 750 mln. USD sutartį gamintojui, atsilyginant už veiksmingą naują antibiotiką
UK/NHS & SE/Sweden pilotai	Bandymų abonemento schemas	UK jau moka ~10 mln. £ per metus už cefiderokolį ir cefipim-zidebakterį; Švedija 2024-aisiais pasirašė 7 metų sutartį dėl meropenem-vaborbaktamo

1.4. Neorganinės antimikrobinės medžiagos

1.4.1. Metalai ir jų oksidai

Viena gausiausių antimikrobinu aktyvumu pasižyminčių medžiagų grupių, yra neorganiniai junginiai ir metalų nanodalelės. Šią grupę sudaro metalai (Ag, Au, Cu ir kt.), metalų oksidai (ZnO, TiO₂ ir kt.) (Yanga, Qiana, Qiao, Liu, 2016), nemetalų oksidai (SiO₂) (Xu, 2017). Antimikrobinu aktyvumu pasižyminčios medžiagos ir jų dariniai yra pateikti 1.6 lentelėje.

Dažniausiai antimikrobinų nanomedžiagų dydis svyruoja 1–100 nm ribose. Jos gali būti organinės ir neorganinės kilmės, bet dažniausiai naudojamos neorganinės medžiagos. Plačiausiai naudojamos nanodalelės, kadangi joms būdingos plataus spektro antibakterinės savybės tiek gramneigiamų, tiek gramteigiamų bakterijų padermių atžvilgiu (Wang, Hu, Shao, 2017). Pagrindinė priežastis, kodėl nanodalelės yra antibiotikų alternatyva – tai jų galėjimas tam tikrais atvejais nuslopinti daugybinio atsparumo mikroorganizmus. Nanodalelės turi didelį paviršiaus plotą, kuris padidina sąveiką su mikroorganizmais, ir tai lemia stiprų antimikrobinį aktyvumą.

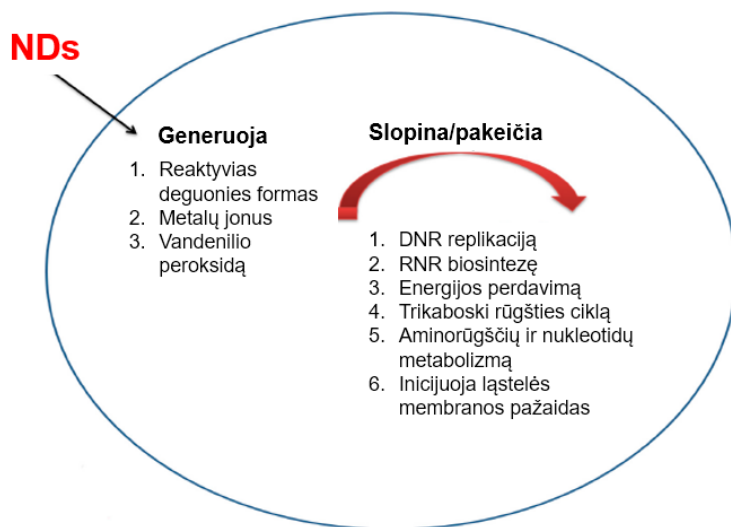
Didesniu efektyvumu suardyti bioplėveles pasižymi mažesnio dydžio ir didesnę paviršiaus ploto bei masės santykį turinčios nanodalelės. Dalelių forma taip pat daro didelį poveikį bioplėvelių suardymo efektyvumui (pvz., lazdelės formos dalelės yra daug efektyvesnės nei sferinės formos).

Nanodalelių sintezei taikomi įvairūs metodai, kurie gali būti suskirstyti į 2 pagrindines klases: 1) iš apačios į viršų; 2) iš viršaus į apačią (Rudramurthy, Swamy, Sinniah, Ghasemzadeh, 2016; Khana, Idrees, Khan, 2017).

Neorganinės medžiagos	Hibridiniai dariniai	Organinės medžiagos
<p>Metalų nanodalelės: Ag, Au, Cu, Pt, Zn</p>	<p>Organinės kilmės polimerų ir metalų nanodalelių kompozicijos</p>	<p>Kurkuminas [CH₃O(HO)C₆H₃CH=CHCO]₂CH₂</p>
<p>Metalų oksidai: TiO₂, ZnO, CuO</p>	<p>Kompozitai, kurių paviršius modifikuotas metalų oksidų nanodalelėmis: Fe₃O₄ + poliglikolidas; Fe₃O₄ + chitosanas</p>	<p>Kietųjų lipidų nanomedžiagos + tilmokozinas Kietųjų lipidų nanomedžiagos + nizinas</p>
<p>Mišrūs metalų oksidai: ZnO/CoO, ZnO/MnO</p>	<p>Metalų ir organinės kilmės medžiagų kompozitai Cu₃(1,3,5 benzenetrikarboksilatų)₂</p>	<p>Polimerai ir antimikrobinio aktyvumo pasižyminčių medžiagų kompozitai: poli (pieno-koglikolio) rūgštis + violaceinas</p>
<p>Hidroksidai: Mg(OH)₂</p>	<p>Kompleksiniai junginiai: norfloksacinas + La³⁺; Ce³⁺ jonai</p>	<p>Polimerinės nanodalelės Ketvirtinio amonio/polietilenamino kompozitai</p>
<p>Metalų druskos: (BiO)₂CO₃, Ag₃PO₄, MgF₂</p>		

Paprastai cheminės, fizikinės, mechaninės ir antimikrobinės nanodalelių savybės priklauso nuo jų pasirinkto pirmtako.

Nanodalelės mikroorganizmus veikia skirtingais būdais, ir jų poveikio mechanizmas priklauso nuo nanodalelės kilmės (2 pav.) (Rudramurthy, Swamy, Sinniah, Ghasemzadeh, 2016). Nanodalelės pasižymi antibakteriniu (slopina DNR replikaciją, fermentų funkcijas ir kt.), antivirusiniu (blokuoja virusų prisitvirtinimą prie ląstelės sienelės), antigrybelinį (ardo ląstelės membraną) bei kitu poveikiu (Endris ir kt., 2017).



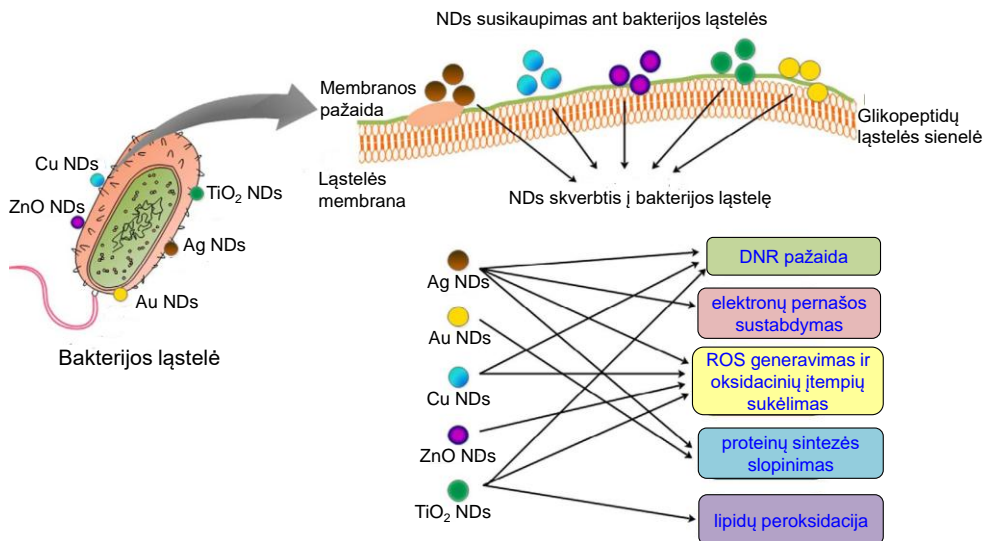
2 pav. Nanodalelių antimikrobinio veikimo mechanizmai bakterijos ląstelėms (Rudramurthy, Swamy, Sinniah, Ghasemzadeh, 2016)

Labiausiai paplitusios ir plačiausiai naudojamos sidabro nanodalelės. Jų sintezė gali būti atlikta fizikiniais, cheminiais arba biologiniais metodais. Pagal pasirinktą metodą skiriasi dalelių dydis, morfologija ir antimikrobinis aktyvumas (Rudramurthy, Swamy, Sinniah, Ghasemzadeh, 2016).

Plačiausiai naudojamų nanodalelių (ND) antibakterinis veikimas yra daugiamechanis ir priklauso nuo dalelių sudėties, dydžio, formos, paviršiaus krūvio bei funkcionalizacijos, tačiau bendras vardiklis – tiesioginė membranos pažaida, reaktyviųjų deguonies formų (ROS) generacija, bakterijoms toksiškų jonų išsiskyrimas ir ląstelinių procesų sutrikdymas (3 pav.). Sidabro nanodalelės (AgND) prie neigiamai įkrautų bakterijų sienelių prisitraukia elektrostatinėmis sąveikomis, ardo peptidoglikano sluoksnį, išskiria Ag^+ jonus, kurie jungiasi prie baltymų tiolio (–

SH) grupių, slopina kvėpavimo grandinės fermentus, trikdo DNR replikaciją ir kartu katalizuoja ROS ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2\bullet^-$, $^1\text{O}_2$) susidarymą, sukeldami membranų peroksidaciją bei oksidacinį stresą. Cinko oksido ir vario oksido nanodalelės (ZnO, CuO) veikia panašiai – jų paviršiuje šviesos ar uždegiminės mikroaplinkos sąlygomis aktyvuojama ROS generacija, o tirpstantys $\text{Zn}^{2+}/\text{Cu}^{2+}$ jonai destabilizuoja jonų homeostazę, baltymų konformaciją ir fermentų aktyvumą; $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ dar inicijuoja Fentono tipo reakcijas ($\bullet\text{OH}$). Titano dioksidas (TiO_2) yra klasikinis fotokatalizatorius: apšvietus UV (arba dopintu TiO_2 – ir matoma šviesa) susidaro elektronų–skylučių poros, oksiduojančios vandenį ir deguonį į ROS, kurios akimirksniu denatūroja baltymus, pažeidžia nukleorūgštis ir fosfolipidus; todėl TiO_2 dangos ypač tinka savisterilizacijai. Auksinės nanodalelės (AuND) dažniau naudojamos kaip fototerminiai agentai – veikiant artimosios infraraudonosios (NIR) šviesos diapazonui jos lokaliai kaitina bioplėvelę ir ląstelių membranas iki baktericidinių temperatūrų bei, esant tinkamai funkcionalizacijai, slopina kvorumo signalizaciją. Anglies pagrindo nanomedžiagos – grafeno oksidas (GO), mažadimensės anglies taškėliai (carbon dots) – pasižymi mechanine pažeida („nanopeiliai“ ar „nanoadatos“ su aštriais kraštais perforuoja bakterijų membranas), adsorbuoja maistines medžiagas bei baltymus, o fotodinaminėje ar fototerminėje konfigūracijoje (su fotosensibilizatoriais) generuoja ROS; GO taip pat „apgaučia“ ląsteles (wrapping), ribodamas difuziją ir kvėpavimą. Magnetitinės (Fe_3O_4) ar kitų pereinamųjų metalų ND, esant vandenilio peroksidui, katalizuoja Fentono ar Fentonui panašias reakcijas ir veikia kaip nanozimo tipo katalizatoriai, stiprinantys oksidacinį stresą bioplėvelėse. Kationinės polimerinės ND (pvz., chitozano ND) bei kvarterninių amonio grupių turintys nanokompozitai sukelia greitą kontaktinį membranų suirimą dėl stipraus elektrostatinio traukos ir fosfolipidų dvisluoksnio deorganizacijos, o zwitterioninių hidroželių nanostruktūros, priešingai, formuoja tankų hidratacijos sluoksnį, kuris neleidžia prisitvirtinti baltymams ir bakterijoms, taip slopindamas bioplėvelių užuomazgas (pasyvus antibiofilminis mechanizmas). Svarbūs ir dydžio/žiedų efektai: mažesnės ND (<10–20 nm) turi didesnį paviršiaus/ tūrio santykį ir lengviau patenka per porinas (ypač gramneigiamiesiems), o forma (nanosferos, nanolazdelės, nanolapelių kraštai) lemia mechaninės pažeidos pobūdį; paviršiaus krūvis (+ ζ potencialas) didina prisitvirtinimą prie neigiamų ląstelių paviršių, tačiau per didelis kationiškumas gali kelti citotoksiškumo riziką šeimininko ląstelėms. Ne mažiau reikšminga baltymų korona – ND patekus į biologines terpes, adsorbuoti baltymai pakeičia jų „tapatybę“, moduliuoja sąveikas su ląstelėmis, įsiskverbimą ir net antibakterinį aktyvumą. Galiausiai, daugelyje praktinių taikymų ND veikia

sinergiškai: fotokatalizė + jonų išsiskyrimas (TiO₂-Ag), fototerminis kaitinimas + antibiotikas (AuND + vankomicinas), arba membranos perforacija + ROS (GO + ZnO), o stimuliui jautrios (pH/šviesa/temperatūra) nanonešiklių sistemos leidžia dozuotai ir lokaliai aktyvuoti baktericidinį efektą infekcijos židinyje, sumažinant žalingą poveikį audiniams ir mažinant atsparumo (MDR/XDR) išsivystymo tikimybę.



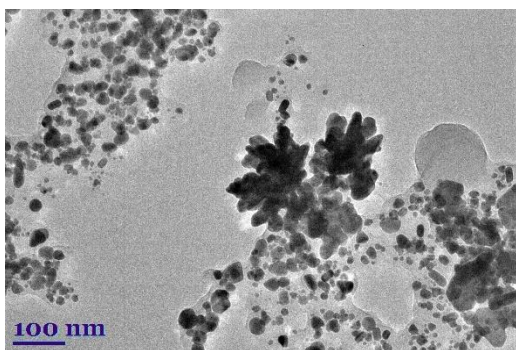
3 pav. Įvairūs plačiausiai naudojamų nanodalelių antibakteriniai mechanizmai (NDs – nanodalelės; ROS – reaktyviosios deguonies formos)

Dėl unikalių optinių, elektrinių ir cheminių savybių sidabro nanodariniai plačiai naudojami įvairiose pramonės srityse (Kim ir kt., 2017).

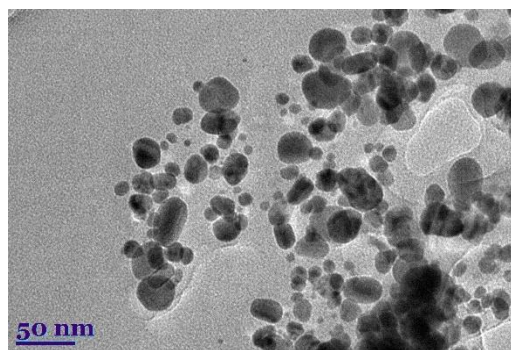
Nuotraukose matomos (4 pav.) „žaliosios“ sintezės būdu gautos sidabro nanodalelės, kurioms kaip redukuojančių ir stabilizuojančių medžiagų šaltinis panaudoti vaisių ir daržovių perdirbimo šalutiniai produktai (sultinimo išspaudos, žievelių hidrolizatai, pektino turtingi filtratai). Šių atliekinių srautų polifenoliai, cukrūs ir pektinai vienu metu atlieka dvi funkcijas – greitai redukuoja Ag⁺ į elementinį Ag⁰ ir „apvelka“ daleles apsauginiu biopolimeriniu sluoksniu, kuris slopina koaguliaciją. Atvaizduose akivaizdi sferinė morfologija be didesnių agregatų; tipinis tokios sintezės parašas – siauras plazmoninės absorbcijos maksimumas UV-Vis srityje (~400–430 nm), mažas polidispersiškumo indeksas (PDI) ir neigiamas zeta potencialas (dažnai –20...–40 mV) dėl karboksilinių grupių ant paviršiaus. TEM/SEM patvirtina vienalytį dydį (dažnai 10–40 nm intervale), o XRD fiksuoja kubinę fcc Ag gardą; FTIR spektruose matyti pektinų, ligninų ar baltymų (–OH/–COO⁻/–NH) juostos, rodančios „capping“ efektą. Tokia elektrostatinė ir sterinė apsauga lemia gerą koloidų stabilumą fiziologinės jonų stipros terpėse, pH 5–8 intervale ir

sandėliuojant kambario temperatūroje, todėl dalelės nelinkusios aglomeruoti net drėgname kontakte.

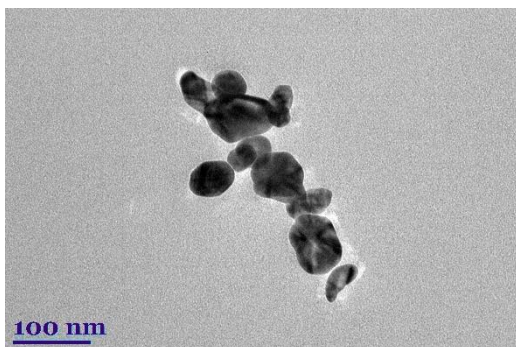
Šios savybės tiesiogiai susijusios su antibakteriniu efektyvumu: mažas, siaurai pasiskirstęs dydis ir sferinė forma užtikrina didelį paviršiaus/ tūrio santykį, o biosluoksniu stabilizuotas paviršius palaipsniui išskiria Ag^+ jonus. Kartu veikia keli mechanizmai – membranos fosfolipidų pažeidimas, tiolio turinčių fermentų inhibicija, DNR replikacijos sutrikdymas ir reaktyviųjų deguonies formų generacija – todėl tikėtinas plataus spektro aktyvumas prieš gramteigiamas ir gramineigiamas bakterijas (pvz., *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*), įskaitant bioplėveles formuojančias ir antibiotikams atsparias padermes. Be to, natūralių ekstraktų likutiniai fenoliniai junginiai ant dalelių paviršiaus gali veikti sinergiškai – silpninti kvorumo signalizaciją ir biofilmo matricą, taip padidinant sidabro prieinamumą mikrobinei ląstelei. Praktikoje tokios AgNP dažnai pasiekia baktericidinį efektą ($\geq 3-4$ log CFU redukciją) esant mažoms koncentracijoms, o jų veikimas gali sumažinti tradicinių antibiotikų minimalią slopinančią koncentraciją (2–8 kartus), kas svarbu MDR/XDR atvejais.



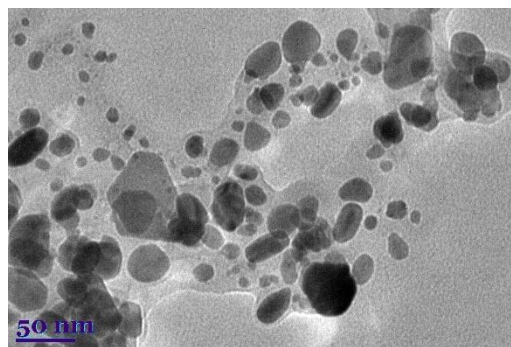
a)



b)



c)



d)

4 pav. Sidabro naodalelių struktūrinė analizė esant skirtingam didinimo masteliui a, c 100nm ir b,d 50 nm.

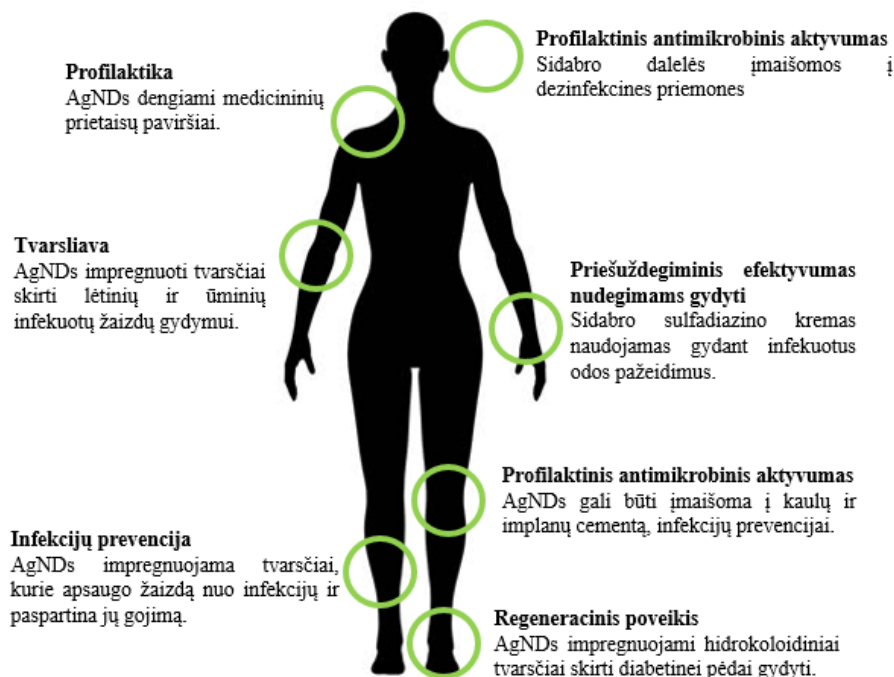
Žalioji sintezė iš šalutinių srautų suteikia ne tik aiškų tvarumo pranašumą – mažesni cheminės redukcijos pėdsaką, žaliavų pigumą ir vertės sukūrimą iš maisto pramonės atliekų – bet ir kuria naują cirkuliarios bioekonomikos grandį: citrusinių žievelių, obuolių išspaudų, uogų spaudos, daržovių lupenų ar net kavos tirščių polifenoliai ir pektinai tampa ne tik redukuojančiais, bet ir stabilizuojančiais agentais, leidžiančiais gauti siauro dydžio pasiskirstymo, paviršiuje „apklotus“ Ag nanodarinius be toksiškų reagentų. Procesas lengvai skalaujamas nuo laboratorijos iki piloto – kontroliuojant pH, temperatūrą (dažnai 40–80 °C), reakcijos trukmę ir ekstrakto fenolių koncentraciją galima tiksliai valdyti dalelių dydį ir paviršiaus krūvį; pritaikius nuolatinės srovės mikroreaktorius (flow) užtikrinamas partijų pakartojamumas ir sumažinama energijos sąnauda. Kartu su nanodalelių kokybės kontrole (UV-Vis plasmoninės juostos stebėsena, DLS/PDI, ζ-potencialas, TEM/SEM, XRD, FTIR) tai sudaro pagrindą standartizuotai gamybai ir patikimam veikimui realiomis sąlygomis. Tokia technologija atveria kelią įvairioms taikomosioms formoms – aktyvioms maisto pakuotėms (pvz., PLA, PCL ar celiuliozės plėvelėms įterpus AgNP, taikant ES maistui kontaktuojančių medžiagų reikalavimus ir EFSA migracijos bandymus), žaizdų priežiūros hidroželiams (chitozano, alginato ar hialurono matricose), savisterilizuojančioms dangoms ant medicinos prietaisų ir filtrų membranoms vandens dezinfekcijai bei biofilmų prevencijai. Toliau plėtojant produktus, būtina laikytis „safe-by-design“ principų: kalibruoti dalelių dydį ir apkrovą, kad būtų pasiektas reikiamas baktericidinis efektas, bet ribotas sidabro atpalaidavimas; pasirinkti imobilizacijos strategijas (inkapsuliaciją polimerų matricose, kovalentinį „pririšimą“ ar daugiasluoksnių dangų architektūrą), kurios sumažina difuziją į aplinką ir gerina ilgalaikį stabilumą; atlikti biologinio saugumo patikrą etapais – in vitro (citotoksiškumas, hemolizė, uždegiminių žymenų raiška keratinocituose/fibroblastuose), in vivo modeliui artimuose bandymuose (pvz., žaizdų gijimo dinamika), taip pat ekotoksikologiją (mikrodumbliai, Daphnia, dirvožemio sliekai) ir migracijos testus pagal atitinkamus ISO/EN ir ES metodus. Lygiagrečiai verta atlikti LCA (gyvavimo ciklo) analizę – įvertinant šiltnamio efektą sukeliančių dujų pėdsaką (GWP), vandens ir energijos sąnaudas, atliekų srautus – bei reglamentavimo atitiktį: REACH registracijos ribos, Biocidinių produktų reglamento (BPR) taikymas antimikrobinėms dangoms, medicinos priemonių klasifikavimas (MDR) arba maistui kontaktuojančių medžiagų rinkiniai.

Tokia visumos kontrolė leidžia kurti ilgalaikio veikimo, saugias ir reglamentuotai atitinkančias sistemas, kurios efektyvios prieš bioplėveles ir MDR/XDR patogenus, kartu minimaliai veikia šeimininko audinius ir aplinką. Apibendrinant, sferinės, stabilios ir neagreguojančios „žalios“ Ag nanodalelės – tai platforminė technologija tvarioms, aukštos pridėtinės vertės antimikrobinėms medžiagoms: nuo pakuočių, kurios pailgina produktų galiojimą ir mažina maisto švaistymą, iki pažangių žaizdų priežiūros ir medicinos prietaisų dangų, padedančių sumažinti infekcijų naštą ir antimikrobinio atsparumo plitimą.

Atitiktis Europos žaliojo kurso kryptims. Žalioji sintezė iš maisto pramonės šalutinių perdirbimo produktų (išspaudų, žievelių hidrolizatų, pektino-turtingų filtratų ir pan.) tiesiogiai įgyvendina kelias Žaliojo kurso gaires. Pirma, ji remia cirkuliarios ekonomikos principus: vietoje atliekų šalinimo sukuriama nauja vertės grandinė, mažinamas pirminių (iškastinės kilmės) cheminių reagentų poreikis, o galutiniai produktai projektuojami taip, kad būtų perdirbami arba biologiškai skaidūs. Antra, tokia gamyba atitinka „Nuo ūkio iki stalo“ strategiją, nes mažina maisto švaistymą, sutrumpina tiekimo grandines ir leidžia agro-maisto sektoriaus likučius konvertuoti į aukštos pridėtinės vertės medžiagas (pvz., antimikrobinis nanokompozitas pakuotėms ar medicinai), taip didinant maisto sistemos atsparumą ir efektyvumą. Trečia, žalioji sintezė prisideda prie „Nulinės taršos“ tikslo: nenaudojami agresyvūs reduktoriai ar tirpikliai, mažėja pavojingų nuotekų ir LOJ emisijos, o „safe-by-design“ projektavimo principai riboja galimą sidabro migraciją ir ekotoksikologinę naštą (numatant imobilizaciją matricose, griežtą kokybės kontrolę ir migracijos testus). Ketvirta, procesų optimizavimas (žemesnė temperatūra, trumpesnė trukmė, srautinė sintezė) ir vietinių žaliavų naudojimas sumažina anglies pėdsaką visame gyvavimo cikle, padėdamas judėti link klimato neutralumo. Galiausiai, toks modelis skatina bioekonomikos plėtrą regionuose: kuria papildomas pajamas perdirbėjams ir ūkiams, diversifikuoja produktus, stiprina vietines inovacijų ekosistemas ir suderina atsakingos gamybos bei vartojimo principus su visuomenės sveikatos tikslais (mažiau plastiko, daugiau saugių, efektyvių, antibiofilminių sprendimų). Kitaip tariant, žaliąja sinteze pagamintos medžiagos yra ne tik funkcionalios, bet ir sistemiškai tvarios – jos mažina atliekas ir taršą, optimizuoja išteklių naudojimą, kuria naują ekonominę vertę bei sudaro pagrindą Žaliojo kurso numatyti pramonės pertvarkai.

Tačiau dažniausiai jie naudojami sveikatos apsaugos ir medicinos srityse dėl jų stipraus antimikrobinio aktyvumo daugelio patogeninių mikroorganizmų – gramteigiamų, gramneigiamų

ir antibiotikams atsparių bakterijų rūšių, grybų bei virusų – atžvilgiu (Prabhu, Poullose, 2024) (5 pav.).



5 pav. Antibakterinių nanodalelių klinikinio panaudojimo sritys (Maqusood, Mahomad, Salhi, Siddiqu, 2021)

Sidabro junginiai skatina greitesnį žaizdų gijimą dviem pagrindiniais keliais: pirma, jie slopina perteklinę matricos metaloproteinazių (MMP, ypač MMP-9) ekspresiją, kuri priešingu atveju palaiko uždegiminę fazę ir ardo naujai formuojamą granuliacinį audinį; antra, jie didina neutrofilų apoptazę ir taip greičiau nutraukia uždegiminį atsaką. Kadangi nevaldomai suaktyvėjusios MMP laikomos viena svarbiausių lėtinių žaizdų priežasčių, sidabro gebėjimas reguliuoti šiuos fermentus turi lemiamą klinikinę reikšmę (Kirsner, Orsted, Wright, 2001). Praktikoje tai atsispindi plataus spektro sidabro aplikacijose: nuo nanodalelėmis impregnuotų žaizdų tvarsčių ir odos pakaitalų, iki kaulų cemento, kateterių dangų ir dezinfekavimo purškalo, kurie pasižymi nuolatiniu jonų išsiskyrimu (Brady et al., 2003). Sidabro nanodalelių (AgNP) antimikrobinį aktyvumą lemia trys tarpusavyje susiję parametrai. Dydis: kuo mažesnis dalelių skersmuo (< 10 nm), tuo didesnis paviršiaus plotas ir jonų difuzija, todėl efektyviau pažeidžiamos bakterijų membranos (Johnston et al., 2010; Yen, Hsu, Tsai, 2009). Kiekis (koncentracija ir

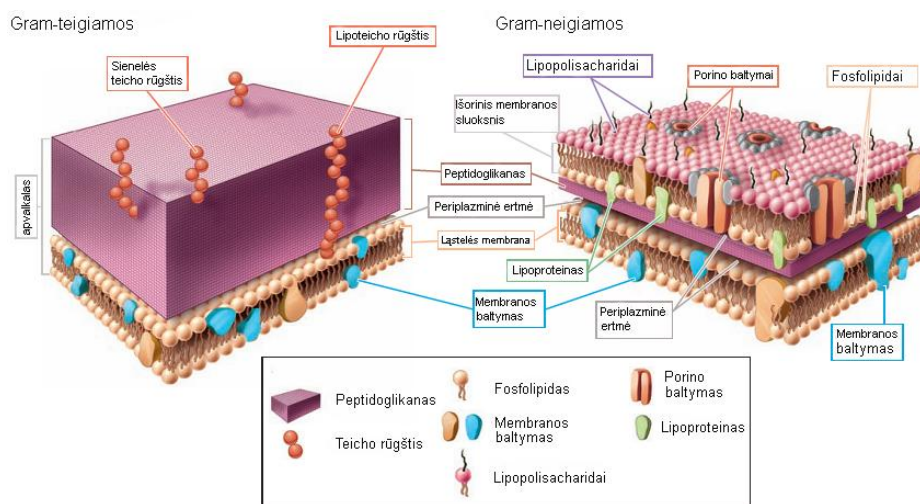
įsikapsuliavimo tankis) nulemia išskiriamų Ag^+ jonų srautą ir būtinas subalansuoti, kad pasiektų baktericidinę ($> 3 \log$) redukciją neviršijant citotoksinio slenksčio. Forma: nanolapelių ir nanolazdelių aštrūs kraštai gali mechaniškai perforuoti ląstelių sienelės, o nanosferos veikia daugiausia jonų difuzijos būdu; hibridinių struktūrų (pvz., sidabro–grafeno) atveju sinergija dar labiau sustiprina poveikį (Sadeghi et al., 2020; Levard et al., 2022). Derinant šiuos veiksmus kuriami pažangūs, stimuliams jautrūs sidabro nanokompozitai, kurie ne tik greitina gijimą, bet ir sumažina atsparumo riziką, nes veikia keliais citotoksiniiais mechanizmais vienu metu.

Antimikrobinis sidabro jonų aktyvumas gaunamas reaguojant su pagrindiniais bakterijos komponentais: ląstelės sienelė ir plazminė membrana, DNR ir baltymais (Li ir kt., 2021; Guldiren, Aydin, 2024). Dėl mažų matmenų ir labai didelio savitojo paviršiaus ploto sidabro nanodalelės tvirtai prilimpa prie bakterijos paviršiaus. Sidabro jonai, sąveikaudami su bakterijos ląstelės membrana ir jos baltymuose esančiais sieros junginiais, pažeidžia jos funkcionalumą (Cao, Liu, Meng, Chun, 2023; Chen ir kt., 2025). Toliau sidabro nanodalelės įsiskverbia į ląstelę ir pažeidžia DNR (Yang ir kt., 2019; Parka ir kt., 2020). Sidabro jonai reaguoja su fosforo junginiais, esančiais DNR, sutrikdo DNR replikacijos procesą, o tai stabdo bakterijos proliferaciją (Cao, Liu, Meng, Chu, 2019). Jie taip pat suardo bakterijos baltymus, ypač enzimus, kurie katalizuoja metabolizmo reakcijas ir kitus gyvybinius ląstelinius procesus (Shrivastava, 2023; Yamanaka, Hara, Kudo, 2022). Be to, nanodalelės lemia reaktyviųjų deguonies formų, kurios yra aktyvios ir nestabilios molekulės, galinčios pažeisti ląstelių DNR, baltymines struktūras bei ląstelių membranas, susidarymą (Park, 2019; Urrutia ir kt., 2020).

Sidabro jonų antimikrobinis aktyvumas į granteigiamas ir gramneigiamas bakterijų kultūras gali būti nevienodas dėl bakterijų ląstelių sandaros skirtumų. Gram-teigiamų ir gramneigiamų bakterijų ląstelių sienelė yra kompleksinė, pusiau standžios struktūros. Sienelės struktūra yra labai svarbi, kadangi tai apsprendžia bakterijų gebėjimą sukelti ligas ir atsparumą tam tikriems antibiotikams. Iš 6 pav. paveikslo matyti, kad bakterijų ląstelių sienelių storis yra nevienodas. Gramteigiamų prokariotų ląstelės sienelė sudaryta iš makromolekulių tinklo, vadinamo peptidoglikanu arba mureinu, polisacharidų, lipidų bei baltymų (Hajipour, 2022). Sienelės storis kur kas didesnis (20–80 nm) nei gramneigiamų bakterijų. Jų prokariotų ląstelės sienelę sudaro net keli sluoksniai: vidinį tankų elektronų sluoksnį (2–3 nm) sudaro peptidoglikanas, dvi tankios elektronų juostos, kurias skiria elektronams laidūs tarpai – tarpas, atskirtas citoplazminės membranos periplazminė ertmė. Gramteigiamų mikroorganizmų ląstelės

sienelė glaudžiai priglundusi prie citoplazminės membranos (Yamanaka, Hara, Kudo, 2024). Šie skirtumai tarp bakterijų rūšių lemia nevienodą antimikrobinių junginių sąveiką.

Akivaizdu, kad metalo nanodalelės dėl savo biologinių, fizikinių ir cheminių savybių yra perspektyvios kaip antimikrobinės medžiagos ir terapiniai agentai. Jos gali išspręsti daugybę problemų nanomedicinos srityje. Tačiau trūksta žinių apie ilgalaikį nanodalelių poveikį žmonių sveikatai ir aplinkai (Ferraria ir kt., 2018). Nanodalelės yra stabilios ir gali kauptis aplinkoje, jos turi polinkį aglomeruotis, todėl gali keisti savo matmenis. Atlikti nanodalelių toksiškumo tyrimai parodė, kad metalo nanodalelės gali veikti organų, audinių, ląstelių, raumenų ir baltymų lygmenyje. Nanodalelių matmenys yra itin maži, todėl jos lengvai gali plisti per orą arba vandenį ir neigiamai veikti odą, plaučius ir smegenis (ypač nanodalelės, kurių matmenys ≤ 10 nm) (Endris ir kt., 2024; Carbone, Donia, Sabbatella, Antiochia, 2023).



6 pav. Gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų ląstelių struktūra

Todėl vis intensyviau vykdoma kitų antimikrobinių aktyvumu pasižyminčių medžiagų paieška, pvz., augalinės kilmės medžiagų naudojimas antimikrobiniams junginiams gauti (Silva, Fernandes, 2024; Edris ir kt., 2021).

1.5. „Išmanūs“ neorganiniai dariniai

Metalų-organiniai karkasai (MOF), tokie kaip ZIF-8 ar Cu-BTC, dėl didelio paviršiaus generuoja kontroliuojamą metalų jonų srautą; jų porose galima kapsuliuoti antibiotikus ar azoto oksidą, sukuriant sinergetinį poveikį. Fotoniniai-šiluminiai (PTT) nanoagentai – pavyzdžiui, auksiniai nanolyčiai – žudo bakterijas vietiniu kaitinimu veikiant NIR šviesai, o tokia fototerminė terapija tampa perspektyvia priemone biofilmų ardymui implantų paviršiuje.

1.6. Organinės ir biologinės kilmės antimikrobinės medžiagos

1.6.1. Natūralūs junginiai

Fenolinės rūgštys, flavonoidai, terpenai, eteriniai aliejai (čiobrelių timolis, arbatmedžio terpenai) pasižymi membraną destabilizuojančiu ir fermentus slopinančiu veikimu. Augalinės kilmės antimikrobiniai agentai vis aktyviau įterpiami į valgomas bioplastiko plėveles maisto pramonei.



Fenoliniai junginiai – tai didelė antrinių augalinių metabolitų grupė, kuriuos vienija bent viena aromatinė žiedinė struktūra su hidroksilo grupėmis, tačiau pagal struktūros sudėtingumą ir biosintetinę kilmę jie skirstomi į kelis lygius. Paprasčiausi yra vienažiedžiai fenoliai, tarp jų monotropiniai fenoliai ir fenolio dariniai, tokie kaip krezoliai ar timolis. Šalia jų išskiriamos dvi pagrindinės fenolinių rūgščių šeimos: hidroksibenzoinės (p-hidroksibenzo rūgštis, galinė rūgštis, salicilo rūgštis) ir hidroksicinamono rūgštys (kumarino, ferulo, kavos bei chlorogeninė rūgštys), kurios dažnai sudaro esterius su cukrumi ar organinėmis rūgštimis. Daugialypę struktūrinę įvairovę atskleidžia flavonoidai – jiems priklauso flavonoliai (kvercetas, kemferolis), flavonai (luteolinas, apigeninas), flavanonai (naringeninas, hesperetinas), flavanoliai arba katechinai, izoflavonai (genisteinas, daidzeinas) ir vandenyje tirpūs antocianidinai, suteikiantys augalams raudoną ar mėlyną spalvą. Flavonoidų polimerizacijos produktai sudaro kondensuotuosius taninus (proantocianidinus), o prie hidrolizuojamųjų taninų priskiriami galotanino ir ellagotanio tipo polimerai, sudaryti iš galinės ar ellaginės rūgšties esterių. Kita svarbi klasė – stilbenai, kurių žymiausias atstovas resveratrolis, bei lignanai, tokie kaip enterodiolis ar sesamolas, susidarantys dimerizuojantis fenilpropanui. Fenilpropano oligomerizacijos ir kryžminio susiejimo keliu formuojasi makromolekuliniai ligninai, būtini augalų sienelių standumui, o taip pat išskiriami kumarinai, chinonai (naphto- ir benzochinonai) bei įvairūs fenoliniai terpenai. Toks daugialypis

fenolinių junginių klasifikavimas padeda suprasti jų biosintetinę kilmę, chemines savybes ir biologinį aktyvumą, pradedant antioksidaciniu poveikiu ir baigiant signalo molekulių ar struktūrinių makromolekulių funkcijomis augaluose bei žmogaus mityboje.

Augalai gali gaminti įvairius antrinius metabolitus, pvz., alkaloidus, glikozidus, terpenoidus, saponinus, steroidus, flavonoidus, taninus, chinonus ir kumarinus (Kasote, Katyare, Hegde, Bae, 2015.). Vaistiniai augalai nuo neatmenamų laikų buvo naudojami kaip pagrindinis medicinos šaltinis. Jie gali sintetinti įvairius cheminius junginius, kurie svarbūs biologinių funkcijų palaikymui, augimo, reprodukcijos, pigmentacijos prisitaikymui prie nepalankių aplinkos sąlygų. Daugelis šių fitocheminių medžiagų turi teigiamą poveikį ir žmonių sveikatai, veiksmingos gydant įvairias ligas.

Pastaruoju metu, visame pasaulyje sparčiai didėjant natūralių produktų paklausai, plinta ir vaistinių augalų naudojimas. Vaistiniai augalai yra vieni perspektyviausių biologiškai aktyvių medžiagų šaltinių. Daugelyje literatūros šaltinių yra nagrinėjamos augalų ekstraktų baktericidinės savybės bei jų taikymo galimybės. Vienas svarbiausių augalinių ekstraktų biologinių poveikių yra stiprus antioksidacinis aktyvumas (Kumar, 2024), kuris glaudžiai susijęs su priešvėžiniu (Lambert ir kt., 2022;), antibakteriniu (Chun, Vattem, Lin, Shetty, 2015; Duthie, Duthie, Kyle, 2000; Puupponen-Pimia ir kt., 2011)), uždegimą slopinančiu (Widlansky ir kt., 2005), antialerginiu, priešvirusiniu, hepatoprotekcinu (Balasundram, Sundram, Samman, 2020), antitrombogeniniu (Guerrero ir kt., 2024) bei daugeliu kitų poveikių (Pavlic, Vidovic, Vladic, Radosavljevic, Zekovic, 2025). Kai kurios augaluose randamos biologiškai aktyvios medžiagos sėkmingai veikia netgi antibiotikams atsparius mikroorganizmus. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad biologiškai aktyvūs junginiai yra natūralūs antioksidantai, todėl svarbūs įvairių lėtinių ligų (geltonosios dėmės degeneracijos, demencijos, Parkinsono, Alzheimerio ir kt.) prevencijai (Uttara, Singh, Zamboni, Mahajan, 2019).

Biologiškai aktyvūs junginiai yra ištirpę ląsteliniame skystyje. Todėl norint juos iš ten ištraukti taikoma ekstrakcija, kurios metu biologiškai aktyvūs junginiai difunduoja iš ląstelės į ekstrakcijai naudojamą tirpiklį (Camel, 2019; Danh ir kt., 2022). Augalų ekstraktai plačiai naudojami įvairiose srityse: maisto pramonėje, medicinoje, farmacijoje ir kosmetikoje (Bors, Michel, Schikora, 2020). Augaliniai ekstraktai yra daugiakomponentės matricos, antrinių metabolitų mišiniai, kurių antioksidacinį ir antimikrobinį aktyvumą lemia skirtingų biologinių mechanizmų visuma (Li ir kt., 2019; Prior, Wu, Schaich, 2015; Li ir kt., 2019).

Vieni svarbiausių natūralių augalinėse žaliavose kaupiamų antioksidantų yra fenoliniai junginiai (Zheng, Wang, 2011) ir askorbo rūgštis. Fenoliniai junginiai, arba polifenoliai, yra augaluose vykstančių biocheminių procesų (pentozofosfatų ir fenilpropanoidų metabolinių kelių) antriniai metabolitai (Randhir, Lin, Shetty, 2019). Juos taip pat sintetina kai kurios grybų, dumblių ir bakterijų rūšys. Fenoliniai junginiai svarbūs augalų vystymuisi ir dauginimuisi. Jie kaip cheminiai signalai dalyvauja ląstelinių ir tarpląstelinių fiziologinių procesų valdyje, o kaip vaizdiniai signalai privilioja apdulkinančius vabzdžius. Polifenoliai apsaugo augalus nuo įvairių patogeninių mikroorganizmų, žalingo UV spindulių poveikio ir oksidacinių įtempių.

Fenolinių junginių struktūrai būdinga nuo vieno iki kelių aromatinių žiedų, kurie turi vieną arba keletą funkcinių hidroksilo grupių. Augaluose polifenoliai dažniausiai sutinkami konjuguoti su įvairiais mono- ar polisacharidais, prisijungę vieną ar kelias fenolines grupes, arba kaip funkciniai esterių ir metilo esterių dariniai (Wong-Paz ir kt., 2021). Fenoliniai junginiai pagal molekulės struktūrą skirstomi į 5 klases: fenolinės rūgštys, flavonoidai, stilbenai, kumarinai ir taninai. Fenolinės rūgštys skirstomos į du poklasius: hidroksibenzenkarboksirūgštys ir hidroksicinamono rūgštys, o flavonoidai – net į 6 poskyrius, kuriuos sudaro flavonoliai, flavonai, flavanonai, flavanoliai, antocianidai ir izoflavonoidai. Fenolinių junginių gausu vaisiuose, daržovėse ir kituose augalinės kilmės produktuose. Flavonoidai yra mažos molekulinės masės junginiai ir sudaro didžiausią fenolinių junginių grupę. Jiems priskiriama daugiau kaip pusė visų žinomų polifenolių (Balasundram, Sundram, Samman, 2016).

Fenolinių junginių antioksidantinis aktyvumas įrodytas daugybe *in vitro* tyrimų. Šie junginiai tiesiogiai suriša biologinėse sistemose aptinkamus žalingus O_2^- , HO^\bullet , ROO^\bullet ir NO^\bullet radikalus, taip pat neradikalinės prigimties $ONOO^-$, 1O_2 , H_2O_2 bei HCl rūgštį (Zilic, Serpen, Akllioglu, Gokmen, Vančetovic, 2012) ir nefiziologinius radikalus DPPH $^\bullet$ bei ABTS $^{+\bullet}$ (Payet, Sing, Smadja, 2005; Zhang, Fang, Nang, Li, Zhang, 2011). Be to, fenoliniai junginiai inhibuoja fermentus, tokius kaip lipooksigenazė ir ciklooksigenazė, kurie inicijuoja uždegiminiuosius procesus. Taip pat jie slopina oksidacinių fermentų ksantino oksidazės ir proteino kinazės C, generuojančių $O_2^{\bullet-}$ radikalus, NO^\bullet sintezės, gaminančios NO^\bullet radikalus, mieloperoksidazės, atsakingos už HOCl susidarymą, aktyvumą, taip mažindami laisvųjų radikalų gamybą (Prochazkova, Boušova, Wilhelmova, 2019). Taip pat jie slopina aktyviųjų deguonies bei azoto formų susidarymo procesus, surišdami pereinamųjų metalų (Fe^{2+} , Cu^+) jonus ir šitaip apsaugo ląsteles nuo jų generuojamų laisvųjų radikalų sukkelto oksidacinio įtempio (Hider, Liu, Khodr, 2001; Barrita, Sánchez, 2013), skatina

antioksidaciniu veikimu pasižyminčių fermentų išsiskyrimą (Nijveldt ir kt., 2001). Fenoliniai junginiai inhibuoja fermentus, inicijuojančius uždegimus, kurių metu didėja laisvųjų radikalų gamyba (Al-Awwadi ir kt., 2005). Šie junginiai apsaugo kitus antioksidantus nuo oksidacinio poveikio ir suardymo (Graversen, Becker, Skibsted, Landersen, 2008).

Atitiktis Europos žaliajam kursui ir „raudonajai biotechnologijai“. Organinės ir biologinės kilmės antimikrobinės medžiagos – fenolinės rūgštys, flavonoidai, terpenai ir eteriniai aliejai (pvz., čiobrelių timolis, arbatmedžio terpenai) – atliepia kelias Žaliojo kurso kryptis vienu metu. Pirma, jos yra atsinaujinančios kilmės ir gali būti išgaunamos iš pirminių žaliavų arba valorizuojant agro-maisto šalutinius srautus (išspaudas, žieveles), taip įgyvendinant cirkuliariosios ekonomikos principus ir mažinant iškastinių konservantų bei sintetinių biocidų poreikį. Antra, įterptos į valgomas bioplastiko plėveles (celiuliozės, PLA, pektino ar kitų biopolimerų pagrindu) jos pailgina produktų galiojimą, mažina maisto švaistymą ir logistikos pėdsaką – tai tiesiogiai remia „Nuo ūkio iki stalo“ strategiją. Trečia, šių medžiagų gamyba ir formulavimas gali būti vykdomi „žaliais“ tirpikliais bei žemo energingumo procesais, taip prisidedant prie „Nulinės taršos“ tikslo ir mažesnių LOJ/nuotekų srautų. Ketvirta, biologiškai skaidžios pakuotės ir natūralūs antimikrobiniai priedai palengvina pakuočių perdirbamumą/kompostavimą, mažina mikroplastikų riziką ir padeda saugoti biologinę įvairovę.

„Raudonosios biotechnologijos“ (sveikatos ir mitybos bioinovacijų) požiūriu šie junginiai suteikia sveikatai palankias alternatyvas: jie veikia membraną destabilizuojančiu ir fermentus slopinančiu mechanizmais, todėl gali mažinti patogenų apkrovą maiste ir ant kontaktinių paviršių, kartu ribodami antibiotikų vartojimo poreikį bei prisideddami prie AMR (antimikrobinio atsparumo) valdymo. Integruoti į valgomas aktyvias plėveles ar funkcinę maisto matricą, natūralūs antimikrobiniai agentai padeda kurti saugias, švaresnes sudėties maisto sistemas (mažiau sintetinių konservantų), o kai kurie flavonoidai/terpenai papildomai pasižymi antioksidaciniu ir priešuždegiminiu poveikiu, svarbiu mitybos ir sveikatos sankirtoje. Tuo pačiu laikantis „safe-by-design“ principų (standartizuota išgavimas, gryninimas, dozių/reglamentų laikymasis, toksikologijos ir alergeniškumo testai) bei atviro mokslo ir IP valdymo gerųjų praktikų, šios organinės medžiagos tampa brandžia platforma biomedžiagoms, aktyvioms pakuotėms ir higienos sprendimams, sistemingai sujungiančia visuomenės sveikatos tikslus su Žaliojo kurso ambicijomis.

1.7. Antimikrobiniai peptidai (AMP)

Tai visų gyvų organizmų įgimto imuniteto sudedamoji dalis, apimanti daugiau nei 3 000 aprašytų molekulių, pradedant varliagyvių odos magaininiais ir žmogaus katelicidinu **LL-37**, baigiant bakterijų gaminamais lantibiotikais, tokiais kaip nisinas. Struktūriškai jie skirstomi į α -spiralinius (magaininai, pexigananas), β -lapelius (defensinai), ciklinius (θ -defensinai) bei extensinus ir lipopeptidus; daugumą jų vienija kationinis krūvis (+2 – +9) ir amfifilinis pobūdis. Šios savybės leidžia AMPs selektyviai prisitraukti prie neigiamai įkrautų mikrobu membranų ir jas greitai destabilizuoti „barrel-stave“, „toroid pore“ ar „carpet“ mechanizmais, o kai kurie, pavyzdžiui, brilacidinas, papildomai slopina biofilmo formavimą ir bakterijų kvorumo signalizaciją journals.lww.com/PMC. Žmogaus ląstelių membranos – labiau neutralaus krūvio ir prisotintos cholesterolio – todėl AMP citotoksiškumas joms minimalus.

Imobilizacija ant paviršių – „kill-on-touch“ strategija. Kontaktinė žudymo koncepcija ypač aktuali implantologijoje: kai AMP kovalentiškai įtvirtinami silanizuotame titano, polimerinių stentų ar ortopedinio kaulo cemento paviršiuje, sukuriama savaimė sterilizuojanti danga, kuri naikina bakterijas per kelias minutes ir nesukelia sisteminės toksikologijos [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com). Populiarios technikos – **polydopamino sluoksnio** tarpininkaujamas „grafting-to“, **alkino-azido klink** chemija bei **layer-by-layer** elektrostatinė adsorbcija; jos leidžia valdyti peptido tankį ir orientaciją, kad būtų išlaikytas aktyvus konformacinis lankstumas.

Kelios AMP molekulės jau pasiekė vėlyvąsias klinikines fazes:

- **Pexiganan** (magainino analogas) – III fazės tyrimai diabetinės pėdos opoms [MDPI](https://www.mdpi.com);
- **Brilacidin** (defensino mimetikas) – IIb fazė ūminėms odos infekcijoms ir fazė Ib

Covid-19 pneumonijai [PMC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/);

Omiganan – tiriamas kateterių sukeltų infekcijų profilaktikai. Europos vaistų agentūra 2024 m. suteikė LL-37 darinio C40 pagreitinto vertinimo statusą dėl sėkmingų I/II fazės melanomos tyrimų, kuriuose peptidas derino antimikrobinę ir imunomoduliacinę veiklą [PMC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/).

Išmanusis tiekimas ir stimuliuojama raiška. Norint išvengti greitos proteolizės, AMP dažnai inkapsuliuojami į stimuliams jautrius hidrogelius arba nanoliposomas. pH-reaktyvūs (žemo pH) chitozano-hialurono hidrogelių tvarsčiai kontroliuoti išlaisvina LL-37 tik infekcijos židinyje, o temperatūros reaguojantys nanofibrilų/hidrogelių kompozitai pagreitina lėtinių (diabetinių) žaizdų epitelizaciją [PMCSscienceDirect](#). Toks vietinis dozavimas palaiko terapinę koncentraciją > MIC 48–72 h ir mažina atsparumo atsiradimo riziką.

Optimizacijos kryptys. D-amino rūgščių „inversija“ ir lizino lipidacija padidina stabilumą kraujo serume;

Stapling (šoninių grandinių susegimas) išsaugo α -spiralelę mažos druskos ir aukštos temperatūros terpėse;

Kombinacijos su tradiciniais antibiotikais parodė ≥ 4 kartų sinerginį MIC sumažėjimą prieš MRSA ir CRE padermes, mažindamos selekcinį spaudimą [ScienceDirect](#).

Iššūkių ir perspektyvos

Didžiausi kliuviniai AMP komercializacijai – aukšta sintezės kaina ir proteazių sukeliamas skilimas organizme. Tačiau naujos rekombinantinės ekspresijos (*E. coli*, *Pichia pastoris*) ir in-vitro translacijos platformos jau sumažino vieno gram-ekvivalento gamybos kainą iki < 100 €; tuo pat metu CRISPR-inžinerija leidžia kurti spektrą siaurinančius peptidus, taikomus konkreitiems patogenams, taip saugant mikrobiotą. Iki 2030 m., anot neseniai paskelbto „European AMR Market Report“, tikimasi, kad bent trys AMP-pagrįsti vaistai bus registruoti ES infekcinių ligų gydymui, o rinkos vertė sieks 2,3 mlrd. €.

1.8. Polimerai ir biosurfaktantai

Chitozanas – natūralus kationinis biopolimeras, gaunamas deacetilinant vėžiagyvių kiautų chitino, – pasižymi stipriu teigiamu krūviu, kai terpės pH < 6. Protonuotų amino grupių dėka jis elektrostatiškai prisitraukia prie neigiamai įkrautų bakterijų, formuoja polielektrolitinius kompleksus su ląstelės sienelės rūgštinėmis makromolekulėmis, sutrikdo membraninių transporterių funkcionavimą ir taip stabdo maistinių medžiagų srautą. Didesnės (> 100 kDa) chitozano grandinės papildomai sudaro pusiau pralaidžią plėvelę, kuri užrakina citoplazmos turinį ir veikia kaip hemostatinis barjeras žaizdose; mažesnės grandinės (< 50 kDa) lengviau difunduoja pro peptidoglikaną ir pasižymi greitesniu baktericidiniu poveikiu. Kvaternerio amonio polimerai (QAC), pavyzdžiui, poli(diallyldimetilamonio) chloridas, turi pastoviai įkrautus kvarterninius

azoto centrus, todėl nepriklausomai nuo pH tvirtai prisitvirtina prie mikrobu membranų ir „išplėšia“ fosfolipidus iš dvisluoksnių, sukeldami momentinį membranų suirimą – vadinamąjį kontaktinį „kill-on-touch“ efektą. Šių polimerų danga ant kateterių ar filtrų naikina > 99,9 % bakterijų per kelias minutes, tuo pat metu dėl didelio molekulinio svorio nepatenka į kraujo tėkmę ir nesukelia sisteminės toksikologijos. Naujausi tyrimai nukreipti į zwitterioninius hidroželius, kurių monomero vienetė iš karto yra teigiamų ($-NR_4^+$) ir neigiamų ($-SO_3^-$ arba $-COO^-$) grupių; toks vidinis krūvių neutralumas pritraukia tiršto hidratacijos sluoksnių molekules ir sukuria itin slidų, biologiškai „nematomą“ paviršių. Dėl šios savybės bakterijos ir baltymai negali prisitvirtinti, todėl hidroželiai veikia ne tiek žudydami mikrobus, kiek stabdydami bioplėvelių susidarymą ir kolonizaciją – ypač naudinga ilgalaikiams implantams, kontaktiniams lęšiams, dializės membranoms. Siekiant sujungti pasyvų antibiofilminį ir aktyvų baktericidinį poveikį, kuriami kombinuoti sprendimai: chitozano ar QAC sluoksniai įterpiami į zwitterioninio hidrogelio matricą, o jo porose inkapsuliuojamos sidabro nanodalelės arba antimikrobiniai peptidai. Taip gaunamos daugiavertės dangos, kurios vienu metu atstumia mikroorganizmų prisitvirtinimą, o užsilikusius patogenus sunaikina tiesioginiu kontaktu, išvengiant sisteminių šalutinių poveikių ir sumažinant riziką vystytis atsparumui.

1.9. Hibridiniai nanokompozitai

Hibridiniai nanokompozitai, kuriuose metalinės nanodalelės (dažniausiai sidabro, vario ar cinko oksido) homogeniškai paskirstomos biopolimerų matricose, sudaro naują antimikrobinių medžiagų kartą, pasižyminčią kontroliuojamu, „lėtai išsiskiriančiu“ veikimu. Tokio tipo kompozitai dažniausiai formuojami iš pramonėje jau plačiai naudojamų biopolimerų – polilaktido (PLA), poli(ϵ -kapolaktono) (PCL) arba poli(butileno adipato-ko-tereftalato) (PBAT) – kuriuos paprasta apdoroti į plėveles ar pluoštus ekstruzijos ir 3D spausdinimo būdu. Papildomai įkomponavus biorafinuotų pluoštų – celiuliozės nanokristalų, hemiceliuliozės ar lignino – sukuriami trimatė armuojanti struktūra, kuri ne tik pagerina mechanines savybes, bet ir stabilizuoja metalines daleles, slopindama jų susigrobimą (agregaciją) ir užtikrindama tolygesnį jonų difuzijos srautą.

Naujausios publikacijos rodo, kad „žaliu“ redukavimo metodu (naudojant augalinius polifenolius arba net pramonines vyno, kavos tirščių atliekas) sintetinti lignino–sidabro nanohibridai geba palaikyti daugiau kaip 4 log baktericidinį aktyvumą prieš *E. coli* ir *S. aureus* net po 60 parų nuolatinio kontakto drėgnoje maisto pakuotės aplinkoje; kartu sidabro migracija į

maisto modelio terpes (3 % acto rūgštis, 10 % etanolis) neviršija Europos maisto saugos tarnybos (EFSA) nustatytos 0,05 mg/L ribinės vertės. Toks rezultatas paaiškinamas dviguba barjerine struktūra: lignino fenoliniai fragmentai veikia kaip natūralūs reduktoriai ir kelerius metus kaupia elektronų rezervą, todėl metalinių jonų atpalaidavimas vyksta laipsniškai; tuo tarpu biopolimerinė PLA ar PCL matrica, kristaliniuose regionuose mažai pralaidi vandeniui, riboja difuziją ir apsaugo nanodaleles nuo greito oksidacinio tirpimo. Šios savybės leidžia pasiekti ilgalaikį antimikrobinį efektą be toksinio jonų „sprogimo“, būdingo kai kurioms grynos AgNP dangoms.

Tokie lėtai išsiskiriantys hibridiniai kompozitai atveria plačias pritaikymo galimybes: aktyvios maisto pakuotės, kuriose pailginamas šviežių produktų galiojimo laikas; žaizdų tvarsčiai ir burnos ertmės įtvarai, užtikrinantys nuolatinę patogenų kontrolę be sisteminių antibiotikų; vandens filtrų membranos, stabdančios bio-plėvelių formavimąsi; netgi 4D spausdintos bioreaktorių detalės, kurių paviršius infekcijoms atsparus visą įrenginio eksploatavimo ciklą. Svarbu ir tai, kad „žaliosios“ sintezės kelias sumažina toksiškų reduktorių (NaBH_4 ar formaldehido) poreikį ir geriau atitinka žiedinių (cirkuliariųjų) technologijų reikalavimus. Galiausiai, hibridinių nanokompozitų koncepcija suteikia projektavimo lankstumo, nes keisdami polimero kristalumą, pluošto frakciją ar nanodalelių morfologiją (sferas, lazdelės, lapelius) galime tiksliai derinti antimikrobinio veikimo kinetiką, mechaninį stiprumą ir biodegradacijos spartą, prisitaikydami prie skirtingų sektorių – nuo medicinos iki agro-maisto – poreikių.

Veikimo mechanizmų klasifikacija:

1. **Jonų išsiskyrimas (release-type)** – metalų, NO, antibiotikų paleidimas į aplinką.
2. **Kontaktinis žudymas (contact-kill)** – kationiniai polimerai, antimikrobiniai peptidai ant paviršiaus.
3. **Fotodinaminė / fototerminė inaktyvacija** – ROS generacija ar vietinis kaitinimas veikiant šviesai.
4. **Quorum sensing slopinimas** – furanonų, AI-2 mimetikų ar cinamaldehido dariniai, mažinantys biofilmų formavimąsi.

Dažnai taikomas **daugiadalykis („multi-hit“)** principas: pavyzdžiui, MOF, kuris išskiria Cu^{2+} (jonų žudymas) ir kartu tiekia fotokatalitinį generuojamą ROS.

WHO & GLASS duomenys

- **Šalys sistemoje.** WHO GLASS 2024 m. ataskaita nurodo, kad programa apima **127 valstybes**, tačiau tik ketvirtadalis šių šalių turi visiškai finansuojamus nacionalinius veiksmų planus who.int.

- **Tendencijos.** Kraujagyslių infekcijų atveju *Klebsiella pneumoniae* jautrumas trečios kartos cefalosporinams daugelyje šalių nukrito žemiau 50 % PLOS.

- **Vartojimas.** Tame pačiame GLASS priede pirmą kartą sinchroniškai pateikti antibiotikų suvartojimo ir rezistencijos rodikliai atskleidė aiškų ryšį tarp didelio plataus spektro antibiotikų vartojimo ir atsparumo paplitimo PMC.

Padėtis Europos Sąjungoje

- **Mirčių našta.** ECDC vertinimu, ES/EEE kasmet > 35 000 žmonių miršta nuo antibiotikams atsparių infekcijų, o ekonominė našta sveikatos sistemoms siekia ~11,7 mlrd. € ecdc.europa.eu.

- **Kritiniai židiniai.** 2023 m. EARS-Net analizė pabrėžė toliau augantį karbapenamams atsparių *K. pneumoniae* bakteriemijų skaičių ir VanA tipo vankomicinui atsparių enterokokų plitimą ecdc.europa.eu.

- **Antibiotikų vartojimas.** ESAC-Net duomenys rodo, kad bendras bendruomenėje vartojamų antibiotikų kiekis 2012-2022 m. sumažėjo ≈ 23 %, tačiau šalių skirtumai išlieka daugiau nei 5 kartus. Pandemijos metu stebėtas ryškus ambulatorinių receptų kritimas 2020-2021 m. beveik sugrįžo 2023 m.

- **Politika.** 2023 m. Tarybos rekomendacija ragina iki 2030 m. 20 % sumažinti antibiotikų vartojimą žmonėms ir 50 % – veterinarijoje, taip pat perpus mažinti trijų pagrindinių ligoninių patogenų sukeltas hospitalines infekcijas.

Sritis	Pasaulinės tendencijos
Antibiotikų pervartojimas	Receptai dėl virusinių infekcijų, OTC pardavimas kai kuriose LMIC, plataus spektro „atsarga dėl viso pikto“.
Žemės ūkis ir veterinarija	Maistinių gyvūnų auginimui vis dar skiriama > 70 % visų parduodamų antimikrobinių (kai kur – augimo skatinimui); ES jau uždrausta, bet pasaulyje plačiai taikoma.

Sritis	Pasaulinės tendencijos
Infekcijų kontrolė	Menkas rankų higienos laikymasis, ribotos izoliavimo galimybės LMIC ligoninėse; COVID-19 laikotarpiu kai kuriuose regionuose infekcijų kontrolė pagerėjo, bet ambulatorinis antibiotikų „profilaktinis“ vartojimas išaugo.
Naujų vaistų trūkumas	Dauguma vėlyvos fazės klinikinių tyrimų molekulių yra „me-too“ beta-laktamai; atsiradus rezistencijai, R&D ciklas nebespėja. ES svarsto „pull“ finansinius mechanizmus (abonementų modelį).
Klimato ir aplinkos veiksniai	Farmacinė tarša (ypač Azijos upėse) skatina atsparumo genų horizontalų perdavimą; klimato atšilimas plečia arbovirusų bei vandenskilmės patogenų geografiją.

Be papildomų priemonių pasaulinė padėtis grėsminga. Originali Jimo O’Neillo vadovautos JT užsakytos komisijos analizė (2016 m.) apskaičiavo, kad iki 2050 m. mirčių nuo antibiotikams atsparių infekcijų skaičius pasieks ~10 mln. kasmet, o bendrieji ekonominiai praradimai sukaups daugiau kaip 100 trln. USD. 2022–2024 m. „Global Research on AMR Metrics“ (GRAM) konsorciumas, remdamasis realiais 204 pasaulio šalių duomenimis, patvirtino tą pačią trajektoriją: net jei mirčių kreivė plokštėtų, kumuliacinė žala pasaulio BVP iki 2050 m. būtų > 3,8 % – panašiai kaip 2008–2009 m. finansinės krizės padariniai, bet trunkantys dešimtmečius.

Veiksmingiausios žemos ir vidutinės pajamų šalių (LMIC) intervencijos. „Lancet“ ir „The Guardian“ apžvalgos (2023 m.) rodo, kad trys žingsniai jau šiandien galėtų sumažinti AMR mirčių našta LMIC šalyse bent 18 %: (i) bazinės sanitarijos gerinimas (saugus geriamasis vanduo ir kanalizacija), (ii) ligoninių infekcijų kontrolės (IPC) paketai – rankų higiena, izoliacijos patalpos, antibiotikų „stewardship“ komandos, (iii) vaikų vakcinavimas pneumokokine, Hib, rotaviruso ir tymais-raudoniuke-epideminiu parotitu (MMR) vakcinomis, kurios tiesiogiai arba netiesiogiai sumažina antibiotikų vartojimą. Kaina – ~US\$ 4,5 mlrd. per metus, bet grąža infekcijų prevencijos požiūriu 7-karta didesnė.

Europos Sąjungos prioritetai 2024–2030 m.

„Abonemento“ finansavimas naujiems antibiotikams. EK siūlomas 1 mlrd. € „pull“ mechanizmas (2025–2034 m.) įpareigos valstybes nares bendrai kompensuoti gamintojams iki 150

mln. € už kiekvieną kritinių patogenų atžvilgiu unikalų antibiotiką, kad šie prisiimtų riziką kurti naujas molekules.

„European Health Data Space–AMR“ modulis (2024 m.). Atvertas vieningas saugus API, leidžiantis EARS-Net, ESAC-Net ir bandomojoje fazėje dalyvaujančių privačių laboratorijų mikrobiologinius antibiogramų duomenis srautiniu režimu susieti su receptinių vaistų e-receptų baze; tai leis modeliuoti atsparumo klasterius mėnesio tikslumu.

EU4Health finansuojama plataus masto IPC mokymo programa. 2024–2027 m. planuojama apmokyti > 450 000 sveikatos priežiūros specialistų (įskaitant slaugytojus) pagal atnaujintą „Train-the-Trainer“ schemą, kuri aprėpia rankų higieną, izoliaciją ir antibiotikų valdymą.

Papildomos priemonės. – 200 mln. € „AMR Innovation Booster“ (Horizon Europe) fagų ir CRISPR-antimikrobikams; – teisėkūros paketas, įpareigojantis iki 2030 m. 50 % sumažinti veterinarinių antimikrobinių medžiagų pardavimą ir 20 % – ambulatorinį vartojimą; – „Green Antibiotics“ iniciatyva, kuria siekiama 25 % sumažinti farmacinių atliekų išlakų ribas ES vandenyse.

2. Idėjos atitikties vertinimas

2.1. Atitiktis Europos žaliojo kurso nuostatoms

Projekte plėtojama technologinė kryptis – antimikrobinių medžiagų, ypač žaliosios sintezės būdu gautų metalų nanodalelių, metalų hibridinių darinių bei įvairių kompozitų (nano, mikro), kūrimas – tiesiogiai atitinka pagrindines Žaliojo kurso prioritetines kryptis:

- **Cirkuliosios bioekonomikos stiprinimas:** naudodami maisto pramonės šalutinius srautus (vaisių žievelės, daržovių lupenos, kavos tirščiai, sulčių spaudos atliekos), kaip redukuojančius ir stabilizuojančius šaltinius nanodalelių sintezei, projektu grindžiamame aukštos pridėtinės vertės produktų gamybą iš atliekų.

- **Taršos mažinimas:** „žalioji“ sintezė eliminuoja poreikį toksiškiems reduktoriams (pvz., NaBH_4), mažina LOJ emisijas ir pavojingas nuotekas, atitinka „Nulinės taršos“ veiksmų plano principus.

- **Klimato kaitos švelninimas:** lokalūs šalutiniai srautai, energiją tausojančios sintezės sąlygos (40–80 °C), ir srautinės mikroreaktorinės technologijos sumažina anglies pėdsaką, o galutiniai produktai yra biologiškai skaidūs arba perdirbami.

- **Žiediškumas ir biologinės įvairovės išsaugojimas:** gaminamos medžiagos ne tik suyra be toksiškų likučių, bet ir savo veikimu **mažina mikrobinių krūvį** aplinkos terpėse, slopina bioplėvelių formavimąsi, mažina cheminių dezinfekantų poreikį.

3. Atitiktis „raudonosios biotechnologijos“ (sveikatos ir mitybos bioinovacijų) strategijai

Plėtojamos antimikrobinės medžiagos integruojamos į sprendimus, skirtus sveikatos apsaugos, maisto ir viešųjų erdvių sektoriams:

Biomedicininė kryptis: žaliosios sintezės AgNP rodo aktyvumą prieš MDR/XDR padermes, ypač biofilmus formuojančias bakterijas (pvz., MRSA, *K. pneumoniae*). Tai aktualu žaizdų priežiūrai, kateteriams, implantų dangoms – sveikatos inovacijų prioritetas.

Saugios maisto sistemos: organinės antimikrobinės medžiagos (flavonoidai, terpenai) įterpiamos į valgomas biopakuotes, kurios mažina maisto švaistymą ir logistikos nuostolius, taip prisidedamos prie „Nuo ūkio iki stalo“ tikslų.

Antimikrobinio atsparumo (AMR) valdymas: projektu prisidedama prie ECDC, WHO ir EK prioritetų, kurių tikslas – mažinti antibiotikų vartojimą prevencinėmis priemonėmis (biofilmus slopinančiomis dangomis, kontaktiniais antimikrobiniais paviršiais), atitinkančiomis „One Health“ ir AMR Action Plan 2024–2030 sistemą.

4. Atitiktis žiedinės ekonomikos principams

Projektu siekiama perkelti išmetamus biologinius likučius į inovatyvių produktų kūrimo srautą:

Vertės sukūrimas iš atliekų: vietoj atliekų deginimo ar kompostavimo – jų naudojimas funkcinių medžiagų sintezei (pvz., citrusinių žievelių ekstraktų naudojimas AgNP stabilizavimui).

Produkto gyvavimo ciklo (LCA) optimizavimas: projektuojami sprendimai, kurie gali būti biologiškai skaidūs, perdirbami, o jų poveikis aplinkai vertinamas per LCA ir ekotoksikologinius tyrimus.

Produktų universalumas: hibridiniai nanokompozitai (pvz., AgNP su PLA ar PCL) gali būti pritaikomi skirtinguose sektoriuose, didinant jų panaudojimo trukmę ir mažinant atliekų susidarymą.

5. Atitiktis atsakingos gamybos ir vartojimo principams

Projektas grindžiamas atsakingais dizaino ir gamybos sprendimais:

„Safe-by-design“ principas: dalelės kuriamos su kontroliuojama morfologija, stabilizacija, imobilizacija; atliekami biologinio saugumo testai (citotoksiškumas, migracija, ekotoksikologija), atitinkantys ES reglamentus (REACH, BPR, MDR).

Dozuotas veikimas ir difuzijos ribojimas: vietoje didelių biocidų kiekių – lokalus, stimuliuojamas antibakterinis aktyvumas, mažinantis selekcinį spaudimą mikroflorai.

Transliacija į praktinius sprendimus: galutiniai produktai orientuoti į realius vartojimo scenarijus – pakuotės, žaizdų dangos, implantai, kurie atlieka prevencinę, o ne reaktyvią funkciją.

Projektas yra grindžiamas atsakingais, mokslu pagrįstais dizaino ir gamybos sprendimais, užtikrinančiais ne tik aukštą antimikrobinį efektyvumą, bet ir biologinį bei ekologinį saugumą visame produkto gyvavimo cikle. Tokie sprendimai atitinka Europos Sąjungos „Tvarios gamybos“ viziją ir įgyvendina tarptautines atsakomybės už poveikį sveikatai ir aplinkai gaires.

- „Safe-by-design“ principas

Produkto kūrimas remiasi „saugaus projektavimo“ (angl. safe-by-design) koncepcija. Tai reiškia, kad nanodalelių fizikinės ir cheminės savybės – dydis, forma, paviršiaus krūvis, morfologija ir funkcionalizacija – yra kontroliuojamos sintezės metu, siekiant optimizuoti jų veiksmingumą prieš mikrobus ir kartu sumažinti nepageidaujamą poveikį žmogaus ląstelėms bei aplinkai.

Dalelės stabilizuojamos biologiškai suderinamais apsauginiais sluoksniais (pvz., pektiniais, polifenoliais), o jų imobilizacija ant paviršių (pvz., biopolimerų matricos, hidrogeliai, funkcionalizuotos dangos) leidžia apriboti laisvą migraciją į aplinką.

Atliekami būtini biologinio saugumo testai, įskaitant:

- in vitro citotoksiškumo vertinimus (keratinocitų, fibroblastų linijose),
 - hemolizės ir uždegiminių žymenų analizę,
 - ekotoksikologinius tyrimus (mikrodumbliai, *Daphnia magna*, dirvožemio organizmai),
 - migracijos testus pagal ES reglamentus (pvz., EFSA reikalavimus kontaktui su maistu),
 - atitikimą REACH, BPR, MDR ar CLP reglamentavimo sistemoms, priklausomai nuo taikymo srities.
- Dozuotas veikimas ir difuzijos ribojimas

Projekte atsisakoma perteklinio biocidų naudojimo. Vietoj to, siekiama lokalizuoto ir stimuliuojamo antimikrobinio veikimo – dalelės suprojektuotos taip, kad veiktų tik esant kontaktui arba specifinėse sąlygose (pvz., pH pokyčiui, fermentiniam aktyvumui, temperatūrai), o aktyviųjų medžiagų išsiskyrimas būtų lėtas, dozuotas ir kontroliuojamas. Tai sumažina:

- mikroorganizmų selekcinį spaudimą (MDR/XDR vystymosi riziką),
- pavojų žmogaus mikrobiotai,
- kenksmingą poveikį aplinkai (pvz., vandens ar dirvožemio mikroflorai).

Naudojamos imobilizacijos strategijos (inkapsuliacija, kovalentinis surišimas, sluoksniuotas funkcionalizavimas) leidžia sukurti ilgaamžius, bet saugius paviršius – be difuzijos į kraujotaką ar aplinką.

- Transliacija į praktinius sprendimus

Plėtojami sprendimai orientuoti į realius, kasdienes vartojimo scenarijus, kur galima užtikrinti:

kontaktinį antibakterinį poveikį (pvz., savisterilizuojančios paviršių dangos),
profilaktinį naudojimą be sisteminių antibiotikų (pvz., lėtinių žaizdų tvarsčiai, burnos ertmės įtvarai, chirurginiai implantai),

maisto išsaugojimą (aktyvios biopakuotės su antimikrobinėmis savybėmis).

Visi galutiniai produktai yra orientuoti ne į ligos gydymą, o į prevenciją, kuri ženkliai mažina infekcijų naštą ir kartu sumažina cheminių konservantų, antibiotikų ar plastiko poreikį.

Šis modelis atitinka atsakingo vartojimo sampratą: vartotojui pateikiamas funkcionalus, saugus ir tvarus produktas, kurio naudojimas prisideda prie visuomenės sveikatos tikslų, aplinkos apsaugos ir sisteminės ekologinės pusiausvyros išlaikymo.

6. Strateginiai projekto kelrodžiai: įgyvendinti partnerių susitikimai

Planinis vizitas į Nacionalinį Helsinkio universitetą

Data: 2024-11-18 - 2024-11-21

Nacionalinis Helsinkio universitetas (University of Helsinki, UH) – seniausia (įk. 1640 m.) ir didžiausia Suomijos tyrimų institucija – užima stabilias pozicijas pasaulinio „Top-100“ reitingo lentelėse ir per metus pritraukia daugiau kaip 600 mln. € išorinio MTEP finansavimo. Universitetas turi keturias miestelio platformas (City Centre, Viikki, Kumpula ir Meilahti), 11 fakultetų bei ~36

000 studentų, iš kurių 6 000 doktorantų. Į susitikimą kviečiami mokslininkai iš trijų pagrindinių padalinių, kurie labiausiai dera su būsima EIC „Pathfinder“ paraiška.

1. Aktualūs kompetencijos centrai ir infrastruktūra

- **Helsinki Institute of Life Science (HiLIFE).** Koordinuoja > 20 „shared-use“ platformų – nuo branduolinės magnetinės rezonanso spektroskopijos iki aukštos klasės BSL-3 gyvūnų modelių. Platformomis gali naudotis ir išoriniai partneriai „first-come, first-served“ principu; tai ideali bazė priešklinikiams nanomedžiagų, antimikrobinių peptidų ir „green biotech“ bandymams helsinki.fihelsinki.fi.
- **Pharmaceutical Nanotechnology grupė (Medicum fakultetas).** Tyrinėja kontroliuojamo medikamento atpalaidavimo sistemas, liposomas ir celiuliozės-nanodalelių kompozitus; turi „state-of-the-art“ kriogeninės TEM ir DLS charakterizavimo liniją bei dirba su AMP nanoformulėmis žaizdų gydymui helsinki.fi.
- **Antimikrobinių peptidų ir nanotechnologijų sinergija.** 2022 m. UH tyrėjai publ. išsamų apžvalginį darbą „Antimicrobial peptides – Unleashing their therapeutic potential using nanotechnology“, kuriame siūloma integruoti AMP į stimuliams jautrias nanosistemas [University of Helsinki](https://www.helsinki.fi/en/strategy) – strategija visiškai dera su mūsų „AquaGreen Substrate“ idėjos biologinio saugumo moduliu.

2. Patirtis „Horizon Europe“ ir EIC instrumentuose

- **Horizon Europe portfelis.** 2021-2024 m. Helsinkio universitetas koordinavo ar dalyvavo > 120 HE projektų (bendras grantų krepšis ≈ 120 mln. €). Pavyzdžiui, „MapIE“ (Cluster 2), „INAR-6G“ (Cluster 5), „FIBRE-MATCH“ (EIC Pathfinder Challenge „Precision Nutrition“) helsinki.fihelsinki.fi.
- **EIC Pathfinder kompetencija.** UH parengė atskirą pozicinį dokumentą dėl FP10, kuriame pabrėžia, kad „EIC Pathfinder is an extremely important instrument for multidisciplinary collaborative projects“ ir turi dedikuotą „Grants Services“ padalinį, padedantį konsorciumams formuoti paraiškos darbo paketus, biudžetus ir IPR strategiją helsinki.fi.

- **Projektų valdymo įrankiai.** UH naudoja „Open Science“ ir „Data Stewardship“ paketą (DMPolis), todėl WP 6 „Data & Knowledge Management“ bus paprasta integruoti į bendrą konsorciumo stebėsenos ekosistemą.

3. Galimos sinergijos EIC „Pathfinder“ paraiškoje kuriant antimikrobinį hidrogelį

Reikalinga kompetencija	UH padalinys / platforma	Potencialus WP lyderystės vaidmuo
Bioaktyvių hidrogelinių nanokompozitų sintezė (AMP + AgNP, fermentiškai modifikuotas chitozanas)	Pharmaceutical Nanotechnology Lab Department of Chemistry	WP2 „Green hydrogel fabrication & physicochemical characterisation“
Reologinių savybių optimizavimas ir kontroliuojamo veikliosios medžiagos atsipalaidavimo modeliavimas	Faculty of Physics – Soft-Matter & Rheology Group	WP3 „Rheology & release modelling“
In vitro / ex vivo antibiofilminiai tyrimai ir žaizdų gijimo modeliai	Translational Immunology Research Program + Meilahti Experimental Surgery Unit	WP4 „Biofilm & wound-healing assays“
Reguliacinė toksikologija ir aplinkosaugos LCA	Faculty of Pharmacy + INAR Aerosol & Environmental Research	WP5 „Risk, safety & sustainability assessment“
Konsorciumo valdymas, atvirų duomenų ir IPR strategija	Research Services + DMPolis (Data Management Platform)	WP6 „Implementation, data & IPR“

4. Susitikimo tikslai (Helsinkis, 2024-11-18 iki 2024-11-21) - antimikrobinio hidrogelio projektas

1. Projekto idėjos „Antimicrobial Smart Hydrogel“ pristatymas (30 min. prezentacija + 30 min. Q&A): trumpai aptariama fermentiškai modifikuoto chitozано, AMP ir AgNP sinergijos koncepcija, numatoma klinikinė niša (lėtinės žaizdos, implanto dangos).
2. Darbo paketų gairės – dirbtuvės keturioms teminėms stotelėms:
 - Sintezė & fizikinė charakterizacija (UH Pharmaceutical Nanotechnology Lab),

- Reologinis ir kontroliuojamo atpalaidavimo modeliavimas (UH Soft-Matter & Rheology Group),
 - In vitro / ex vivo antibiofilminiai ir žaizdų gijimo bandymai (Meilahti Experimental Surgery Unit),
 - Tvarumo ir toksikologinis LCA (INAR + UH Faculty of Pharmacy).
3. Konsorciumo galutinė sudėtis: LT (Nemuno DII, KTU), NL (WUR), IT (PoliMi) + UH; patvirtinti WP lyderiai ir atsakomybės.
 4. Finansinio plano ir IPR struktūros „draftas“ – UH Grants Services pateikia EIC Pathfinder B dalies šabloną (biudžetas, IP valdymas, duomenų politika).
 5. Infrastruktūros apžiūra: HiLIFE nanomedžiagų platforma, Viikki fitotronai (augalinių ekstraktų gamyba), „Biomedicum Imaging Unit“ (kriogeninė TEM, SEM-EDS).

5. Kodėl Helsinkis?

- **Mokslo kompetencijos kryžkelė:** biologija, chemija ir inžinerija viename universitete – ideali terpė tarpdisciplininei Pathfinder logikai.
- **Atvira infrastruktūra ir duomenų politika:** HiLIFE platformos „pay-per-use“ ir „FAIR data“ kultūra užtikrina sklandų prieigą bei viešinimą.
- **Patirtis rašant Pathfinder paraiškas:** UH jau turi laimėjimų, tad gali patarti dėl „excellence–impact–implementation“ balanso ir dual-use rizikos.
- **Nordic inovacijų ekosistema:** glaudūs ryšiai su VTT, Aalto, CSC ir Tech-financing Angel-network („Health Incubator Helsinki“) palengvins būsimos EIC Transition fazės komercializavimą.

Planinis vizitas į Olandiją

Data: 2025-04-22 – 2025-05-25

Tarpinstitucinis susitikimas Wageningeno universitete, Nyderlanduose (EIC Pathfinder kontekste)

Vadovaujantis EIC Pathfinder projekto principais, projekto vykdymo metu buvo inicijuotas planinis darbo vizitas į Wageningeno universitetą – tarptautiniu mastu pripažintą Europos mokslo kompetencijos centrą, aktyviai dalyvaujantį Horizon Europe programos veiklose. Šis susitikimas buvo organizuotas siekiant sustiprinti tarpdisciplininį bendradarbiavimą antimikrobinių medžiagų

srityje ir užtikrinti inovacijų integraciją į sisteminio poveikio sprendimus, atliepiančius ilgalaikius AMR (antimikrobinio atsparumo) valdymo iššūkius.

Wageningeno universiteto pasirinkimo pagrindimas.

Wageningeno universitetas (Wageningen University & Research, WUR) pasirinktas kaip strateginis partneris dėl kelių esminių priežasčių, tiesiogiai atitinkančių EIC Pathfinder programos tikslus ir prioritetus:

- Tarptautinis lyderiavimas biotechnologijų ir maisto sistemų moksluose. Wageningeno universitetas nuosekliai užima pirmąsias vietas pasauliniuose reitinguose žemės ūkio, biologinių sistemų inžinerijos ir maisto technologijų srityse. Ši kompetencija yra kritiškai svarbi vystant inovatyvias, žiedinės ekonomikos principais grįstas biomedžiagas ir antimikrobines sistemas.
- Gili patirtis antimikrobinių medžiagų ir žaliųjų technologijų srityse. Universitetas yra įgyvendinęs dešimtis pažangių tyrimų projektų, susijusių su žaliaja sinteze, mikroorganizmų valdymu ir nanostruktūrinių junginių taikymu tiek medicinoje, tiek maisto apsaugoje. Šios temos tiesiogiai susijusios su projekto kryptimi, orientuota į natūralių antimikrobinių medžiagų kūrimą.
- Tarpdisciplininis požiūris ir infrastruktūra eksperimentinei plėtrai. Wageningeno universitetas jungia gyvybės mokslus, inžineriją ir socialinius mokslus į vieningą inovacijų ekosistemą, kas leidžia ne tik kurti naujas technologijas, bet ir įvertinti jų poveikį visuomenei, sveikatai ir aplinkai – tai tiesiogiai atitinka EIC Pathfinder siekį skatinti proveržines, bet atsakingas inovacijas.

Veikiantis kaip ES inovacijų tinklų centras. WUR yra aktyvus Horizon Europe, EIT Food, EIC, JPI AMR bei kitų tarptautinių programų dalyvis ir partneris, todėl bendradarbiavimas su šia institucija atveria plačias galimybes integruoti projekto rezultatus į Europos mokslinę ir verslo ekosistemą.

Todėl Wageningeno universiteto pasirinkimas atitiko tiek mokslinius, tiek strateginius EIC Pathfinder projekto tikslus ir reikšmingai prisidėjo prie projekto krypties formavimo, žinių apsikeitimo ir ilgalaikio poveikio didinimo Europos mastu.

Diskusijų metu buvo aptartos proveržinės technologijos, paremtos žaliaja sinteze, augalų perdirbimo produktų panaudojimu bei metalų nanostruktūrų inžinerija. Ypatingas dėmesys skirtas raudonosios biotechnologijos metodų diegimui kuriant organinės kilmės antimikrobines

medžiagas, kurios ne tik pasižymi veiksmingumu prieš vaistams atsparius mikroorganizmus, bet ir atitinka žiedinės ekonomikos bei atsakingo vartojimo principus.

Wageningeno universiteto ekspertai pateikė išvalgų dėl potencialių naujos kartos biomedžiagų komercializavimo strategijų, technologinės plėtros (TRL) etapų spartinimo bei mokslinės sinergijos stiprinimo EIC Pathfinder projektų kontekste. Šis susitikimas buvo reikšminga projekto dalis, skatinanti pažangias, tarpdisciplinines partnerystes, reikalingas siekiant proveržio sveikatos, biotechnologijų ir aplinkosaugos sankirtoje.

Planinis vizitas į Trinity College Dublin, The University of Dublin (TCD)

Data: 2025-05-20 – 2025-05-23

Įgyvendinant projekto pasirengimo veiklas buvo surengtas darbo vizitas į Trinity College Dublin (TCD) – Airijos lyderiaujančią universitetą medžiagų mokslo srityje. Vizito tikslas – aptarti galimo konsorciumo formavimą ir bendradarbiavimo kryptis rengiant EIC „Pathfinder Open“ paraišką, skirtą pažangioms antimikrobinėms medžiagoms (AMP-, AgNP- ir fermentinių biohibridų pagrindu) kurti.

Programoje:

1. **CRANN & AMBER Research Centre** pristatymas –apžvelgėme TCD nanokompozitų sintezės linijas, infrastruktūrą, galimą prieigą partneriams.
2. **Darbo paketų dirbtuvės** – kartu su Biomedicininės mokslo mokyklos (School of Biochemistry & Immunology) atstovais suderinti keturi preliminarūs WP: žaliųjų nanokompozitų sintezė; antibiofilminis in vitro screen-as; žalieji metodai bei jų modifikavimas; rizikos bei LCA analizė.
3. **IPR ir duomenų valdymas** – TCD „Research Development Office“ pristatė galiojančią IPR politiką ir pasiūlė bendrą „background + foreground IP“ schemą, atitinkančią EIC gairių punktą.
4. **Laboratorių apžiūra** – aplankyti „Advanced Microscopy Lab“ ir „Translational Medicine Institute“, įvertintas BSL-2 kultūrų blokas AMP antibakterinių bandymų darbams.

Rezultatai:

- sutarta, kad TCD prisiims **WP2 „Green nano-bio synthesis & characterisation“** lyderystę (biudžeto dalis $\approx 0,78$ mln. €);
- suplanuotas tolimesnis virtualus konsorciumo susitikimas 2025-09-25 ir nustatytas galutinis paraiškos juodraščio pateikimo terminas („internal deadline“).

7. Projekto apibendrinimas

Igyvendintas projektas buvo orientuotas į Lietuvos mokslo institucijų gebėjimų stiprinimą tarptautinių MTEP paraiškų rengimo srityje, pasitelkiant kompleksinę tarpdisciplininių žinių, žaliosios sintezės biotechnologijų ir ES strateginių prioritetų integravimą. Projekto metu buvo atlikta išsami literatūros analizė, teminių krypčių vertinimas ir technologinių galimybių identifikavimas, siekiant parengti aukštos kokybės paraišką pagal „Europos horizontas“ kvietimą EIC „Pathfinder“.

Projekto ašimi tapo idėja kurti **naujos kartos, aplinkai draugiškas antimikrobines medžiagas**, pagrįstas tvariais žaliavų šaltiniais ir atsakingos gamybos principais. Ši idėja buvo kryptingai įvertinta Europos žaliojo kurso, žiedinės ekonomikos, „raudonosios biotechnologijos“ bei atsakingo vartojimo kontekste, atskleidžiant jos aktualumą visuomenės sveikatai, aplinkosaugai ir ekonominiam tvarumui.

Ypatingas dėmesys skirtas antimikrobiniams atsparumo (AMR) prevencijai, kuri vystoma per inovatyvių paviršių – sterilizuojančių, savisterilizuojančių arba stimuliuojamų – kūrimą. Toks sisteminis požiūris į infekcijų valdymą ne tik sumažina antibiotikų naudojimo poreikį, bet ir sukuria prielaidas ilgalaikėms, tvarioms, reglamentu atitinkančioms inovacijoms.

Projekto metu vyko tiksliniai vizitai į užsienio institucijas, aktyviai dalyvauta susitikimuose su potencialiais partneriais, mokslininkais bei inovacijų ekspertais, dirbančiais pažangių biomedžiagų, antimikrobinių technologijų ir žiedinės bioekonomikos srityse. Šių vizitų metu užmegzti kontaktai virto stipriomis tarptautinėmis partnerystėmis, kurios sudaro pagrindą bendrai paraiškai ir būsimam bendradarbiavimui.

Buvo užtikrintas partnerių iš trijų ES/asocijuotųjų valstybių įtraukimas, atstovaujančių:

- **aukšto lygio mokslo institucijoms**, turinčioms patirties antimikrobinių paviršių ir nanotechnologijų srityje,
- **technologijų perdavimo centrams**, galintiems užtikrinti inovacijų translaciją į rinką,

- **klinikiniam ir maisto sektoriaus taikymams**, kurie padeda užtikrinti rezultatų pritaikomumą realiose aplinkose.

Gauti rezultatai, įgytos žinios ir išplėtotas teminis fokusas sudaro tvirtą pagrindą paraiškai, atitinkančiai EIC „Pathfinder“ misijai – skatinti radikaliai naujas technologijas, turinčias transformacinį poveikį Europos inovacijų sistemai ir sprendžiančias kertinius visuomenės iššūkius. Projektas taip pat prisidėjo prie Lietuvos mokslinių kompetencijų stiprinimo, tarptautinio matomumo didinimo ir strateginių MTEP partnerystės tinklų plėtros.