

Infecțiile cauzate de bacili gramnegativi (BGN) multirezistenți constituie o provocare majoră de sănătate publică, având o rată înaltă a complicațiilor și letalității. Prevalența BGN producătoare de  $\beta$ -lactamaze cu spectru extins (BLSE) și carbapenemaze, izolate din biosubstrate atestă că din sânge cel mai frecvent a fost izolată speciile *K. pneumoniae* – 46,4% cazuri (95% 44,3-48,6) și *A. baumannii* – 33,3% (95% 31,2-35,5), în LCR a predominat *A. baumannii* – 47,4% (95% 45,3-49,6) izolate și în urină - *E. coli* cu 70,0% izolate (95% 67,9-72,2). Monitorizarea profilurilor de rezistență a BGN implicați în patologia infecțioasă este indispensabilă în vederea evaluării răspândirii RAM. Analiza sensibilității la antimicrobiene a BGN pe perioada aa. 2020-2023 a evidențiat indici alarmanți de rezistență către majoritatea grupurilor de antimicrobiene. Izolatele din sânge și LCR au prezentat nivele mai înalte de rezistență comparativ cu din urină. În rezultatul analizei datelor de rezistență s-a constatat că tulpinile de *K. pneumoniae* au prezentat nivele de rezistență mult mai mari comparativ cu tulpinile de *E. coli*. Este evidențiată ponderea înaltă a rezistenței *K. pneumoniae* la fluorchinolone și cefalosporine, a tulpinilor de *P. aeruginosa* la carbapeneme, dar și *A. baumannii* cu nivele extrem de ridicate ale rezistenței la toate grupele de antimicrobiene testate. Enterobacteriaceae izolate au fost suspectate la producerea de BLSE în baza fenotipurilor de rezistență. Confirmarea producerii enzimei BLSE s-a realizat fenotipic. Pentru BGN izolați din sânge și LCR, ponderea tulpinilor producătoare de BLSE a fost mai mare la *E. coli* comparativ cu *K. pneumoniae*. Producerea de carbapenemaze s-a confirmat prin PCR și s-au evidențiat genele de rezistență: blaOXA-48, blaKPC și blaVIM, blaIMP și blaNDM, metoda a identificat 2 și chiar 3 gene de rezistență concomitent la același izolat în 9,0% tulpini (95% 6,9-11,2). Secvențierea genomică a tulpinilor BGN a demonstrat prezența genelor responsabile pentru rezistența la antimicrobiene la *Acinetobacter baumannii*: blaOXA-511, blaOXA-72, floR, aadA5, msr(E), sul2, aadA5, blaOXA-69, blaOXA-72, catA1, aph (3') - VIa, tet(B) etc; la *E. coli*: blaOXA-1, blaTEM-214, dfrA17, qacE, qnrB4, sul1, sul3, tet(A), sitABCD, blaCTX-M-15; *Klebsiella pneumoniae*: blaSHV-55, blaKPC-2, blaKPC-3, blaOXA-1, blaOXA-48, blaCTX-M-15, blaNDM-1, blaTEM-1B, aac (3)-IIa, aac(6)-Ib, aadA, aph(6)-Id, aph(3')-VIa și rmtC, tet(A), catA1, qnrS1, qacE, sul1, sul2 și familia dfrA1, dfrA12.

Apariția și răspândirea a genelor de rezistență în populația de microorganisme din mediul ambiant studiată în cadrul proiectului a demonstrat că în probele de ape reziduale de pe teritoriul țării au fost prezente 5035 gene de rezistență, dintre care gene de rezistență la  $\beta$ -lactamine, aminoglicozide, tetraciline și fluorchinolone etc.

Rezultatele obținute în urma realizării proiectului prezintă dovezi științifice pentru elaborarea recomandărilor măsurilor de control a infecțiilor cauzate de microorganisme rezistente la antimicrobiene. Astfel fost elaborate ghiduri de diagnostic de laborator care promovează asigurarea calității serviciilor de laborator. Diseminarea rezultatelor s-a realizat prin organizarea și participarea la manifestărilor științifice, atelierelor, inclusiv Ediția a II-a Conferinței naționale cu participare internațională Abordarea *O singură sănătate* - realizări și provocări, care a avut un impact semnificativ prin participarea factorilor de decizie din domeniul sănătății umane, animale și mediului atât din țară cât și de peste hotare.

Infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (GNB) are a major challenge for public health, causing a high rate of complications and lethality. The prevalence of multidrug-resistant GNB producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) and carbapenemases, which were isolated from biosubstrates, attested the following results: the most frequently isolated species from blood cultures were *K. pneumoniae* species – 46.4% with total number of cases of 95% 44,348.6 and *A. baumannii* – 33.3% (95% 31.2-35.5); the most frequently isolated species from CSF cultures were *A. baumannii* – 47.4% (95% 45.3-49.6); and the most frequently isolated species from urine cultures were *E. coli* -70.0% (95% 67.9-72.2). Monitoring the resistance profiles of GNB involved in infectious pathology is indispensable in order to assess the development, transmission and spread of AMR. Antimicrobial susceptibility analysis of GNB during the period of 2020-2023 revealed alarming rates of resistance to the most groups of antimicrobials. Isolates from blood and CSF showed higher levels of resistance compared to isolated from urine. The data analysis of the results regarding resistance, showed that *K. pneumoniae* strains developed much higher levels of resistance compared to *E. coli* strains. It was further illustrated the high level of resistance of *K. pneumoniae* to fluoroquinolones and cephalosporins, of *P. aeruginosa* strains to carbapenems, and of *A. baumannii* to all groups of antimicrobials tested. Furthermore, based on the antibiotic resistance phenotypic tests, the Enterobacteriaceae strains isolated from the cultures were suspected of producing ESBL. Confirmation of BLSE enzyme production was done phenotypically. For GNBs isolated from blood and CSF, the proportion of ESBL-producing strains was higher in *E. coli* in comparison with *K. pneumoniae*. Carbapenemases production was confirmed by PCR and the following resistance genes were highlighted: blaOXA-48, blaKPC and blaVIM, blaIMP and blaNDM. It is necessary to mention that this method identified 2 and sometimes even 3 resistance genes simultaneously in the same isolate in 9.0% strains (95 % 6.9-11.2). Genomic sequencing of GNB strains demonstrated the presence of the following genes responsible for antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: blaOXA-511, blaOXA-72, floR, aadA5, msr(E), sul2, aadA5, blaOXA-69, blaOXA-72, catA1, aph (3') - VIa, tet(B) etc; in *E. coli*: blaOXA-1, blaTEM-214, dfrA17, qacE, qnrB4, sul1, sul3, tet(A), sitABCD, blaCTX-M-15; and in *Klebsiella pneumoniae*: blaSHV-55, blaKPC-2, blaKPC-3, blaOXA-1, blaOXA-48, blaCTX-M-15, blaNDM-1, blaTEM-1B, aac (3)-IIa, aac(6)-Ib , aadA), aph(6)-Id, aph(3')-VIa and rmtC, tet(A), catA1, qnrS1, qacE, sul1, sul2 and dfrA1, dfrA12 family.

The project studied the emergence and spread of resistance genes in the population of microorganisms from the environment and established the following that 5,035 resistance genes were present in the waste water samples from the country, among which resistance genes to  $\beta$ -lactams, aminoglycosides, tetracyclines and fluoroquinolones etc.