

**Выделение и описание новых бактериофагов *Enterobacter cloacae*****Кузнецов Александр Сергеевич**

Аспирант

Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»

РАН», Москва, Россия

E-mail: alexbluesking@gmail.com

Появление новых вариантов патогенных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) является общепризнанной и одной из основных проблем современного здравоохранения. В последние годы среди MDR-возбудителей инфекций растёт доля грамотрицательных представителей. К последним относится, в частности, встречающийся повсеместно *Enterobacter cloacae*, изоляты которого могут иметь устойчивость к нескольким различным классам антибиотиков. *E. cloacae* ответственен за развитие различных заболеваний человека (энтериты, пневмония, дерматит, уретрит, эндокардит, остеомиелит и септический артрит), в особенности нозокомиальных форм [1].

Результатом контаминации MDR *E. cloacae* медицинского оборудования зачастую оказываются внутрибольничные инфекции, в том числе случаи катетер-ассоциированных заражений. Некоторые штаммы *E. cloacae* способны производить такие факторы патогенности, как энтеротоксины и цитотоксины, сходные с шигаподобным токсином II.

Поскольку среди штаммов *E. cloacae* возрастает частота встречаемости антибиотикорезистентных форм, необходимо исследование новых подходов к терапии инфекций, вызванных MDR-вариантами. Одним из таких альтернативных подходов является использование бактериофагов в качестве терапевтических агентов — фаготерапия. Так как большинство бактериофагов имеют сравнительно узкий спектр бактерий-хозяев, обуславливая, как правило, штамм-специфичную инфекцию, фаговый препарат более широкого спектра должен содержать смесь различных бактериофагов, заражающих различные группы бактерий. На данный момент не известно бактериофагов, которые могли бы эффективно инфицировать широкий спектр штаммов *E. cloacae*, поэтому поиск бактериофагов как к новым, так и уже к имеющимся вариантам *E. cloacae* остается актуальной задачей [2]. Перспективной задачей является разработка биоинженерных подходов для модификации хозяйской специфичности отдельных бактериофагов.

В ходе данной работы были выделены бактериофаги, активные против различных клинических изолятов *E. cloacae*, и описаны как EV\_115, EV\_136\_1, EV\_136\_3, EV\_205\_1\_1, EV\_205\_1\_2, EV\_399, EV\_432\_1, EV\_866\_1, EV\_866\_3, EV\_2355\_1, EV\_2355\_N. Выделенных фагов размножили и при помощи серии центрифугирований получили концентрированные препараты ( $10^8$ - $10^{10}$  БОЕ/мл). Для данных вирусов были описаны спектры хозяев и получены изображения вирионов методом просвечивающей электронной микроскопии, проведен рестрикционный анализ геномной ДНК. Для фагов EV\_136\_1, EV\_205\_1\_1, EV\_866\_1, EV\_115, EV\_432\_1, EV\_205\_1\_2, EV\_136\_3, EV\_2355\_1 были проведены секвенирование и биоинформатический анализ геномов. Среди выделенных вирусов присутствуют представители всех трех морфологических групп хвостатых фагов: подовирусы, миовирусы и сифовирусы.

На основании анализа геномных последовательностей фагов было показано что большинство выделенных фаговых штаммов (таких как EV\_866\_1, EV\_115, EV\_432\_1, EV\_205\_1\_1, EV\_205\_1\_2, EV\_136\_1, EV\_136\_3), являются вирулентными и могут претендовать на роль агентов фаговой терапии, в то время как бактериофаг EV\_2355\_1, по всей видимости, является умеренным, так как имеет гены перехода в лизогенный цикл.

Узкая специфичность полученных фагов против штаммов *E. cloacae* говорит о том, что препараты, приготовленные на их основе, наиболее подходят для применения в качестве персонализированной фаговой терапии или в качестве компонентов поливалентных коктейлей.

*Работа выполнена при частичной поддержке РФФ, грант №21-44-07002*

#### **Источники и литература**

- 1) 1. Mezzatesta M. L. Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance // Advances in internal medicine. – 1997. – Vol. 42, N 1. – P. 339–367.
- 2) 2. Khawaja K. A., Abbas Z., Rehman S. U. Isolation and characterization of lytic phages TSE1-3 against Enterobacter cloacae // Open Life Sciences. – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 287–292.