

**Новые литические бактериофаги *Pseudomonas aeruginosa* Adele, Banzai и Lydia и перспективы их применения в фаговой терапии.****Научный руководитель – Евсеев Петр Владимирович****Васильева Анна Андреевна**

Кандидат наук

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова, Москва, Россия

E-mail: [annavasilyeva.bioscience@gmail.com](mailto:annavasilyeva.bioscience@gmail.com)

Растущая устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам стимулирует разработку альтернативных подходов, среди которых ведущее место занимает фаготерапия. В работе представлен сравнительный анализ трех новых литических бактериофагов, изолированных из природных водоемов РФ и активных в отношении клинических изолятов *P. aeruginosa*. Фаги принадлежат к разным таксономическим группам: Lydia (род *Yuavirus*, семейство *Mesyanzhinovviridae*), Adele (род *Pakpunavirus*, семейство *Vandenendeviridae*) и Banzai (род *Pbunavirus*, семейство *Lindbergviridae*). Изучена их морфология, кинетика роста, стабильность, спектр литической активности в отношении 39 изолятов *P. aeruginosa* (включая мультирезистентные) и терапевтическая эффективность на личинках *Galleria mellonella* и *Zophobas morio*. Полные геномы фагов секвенированы (Illumina MiSeq, DNBSEQ-G99), аннотированы и депонированы в GenBank (PV031332, PV469300, PV661111). Проведен сравнительный геномный, филогенетический и структурный анализ с использованием современных методов (VIRIDIC, IQ-TREE, AlphaFold3, DALI).

Показано, что все три фага характеризуются строго литическим образом жизни, отсутствием генов устойчивости к антибиотикам и факторов вирулентности. Фаг Lydia (сифовирус, головка  $\sim 70 \times 50$  нм, хвост  $\sim 150$  нм) адсорбируется на 78% за 6 мин, имеет латентный период 40 мин и выход фага  $147 \pm 6$  частиц на клетку. Его спектр действия узок (лизует 7/30 изолятов), а рецептором, предположительно, служат пили IV типа. Фаг Adele (миовирус, головка  $76 \pm 12$  нм, хвост  $\sim 124 \pm 22$  нм) демонстрирует быструю адсорбцию (90.6% за 15 мин), короткий латентный период (20 мин) и выход фага  $59 \pm 11$  частиц/клетку. Фаг Banzai (миовирус, головка  $\sim 70$  нм, хвост  $\sim 130$  нм) адсорбируется на 78% за 15 мин, имеет латентный период 50 мин и максимальный среди изученных фагов выход —  $104 \pm 6$  частиц/клетку. Спектры Adele и Banzai включают изоляты серогрупп O1, O3, O5 и O6 (15/39 и 13/30 соответственно), но не O11, что указывает на O-специфический антиген липополисахарида как на первичный рецептор. Все фаги стабильны при хранении при от 4 до 50°C, но инактивируются при 70°C, при pH менее 5 и под действием УФ-излучения (время полной инактивации варьирует от 2 до 10 мин в зависимости от фага).

Ключевым доказательством терапевтического потенциала стало значительное повышение выживаемости инфицированных личинок: для фага Adele выживаемость *G. mellonella* через 24 ч составила 73% против 20% в контроле, для Banzai — 87% против 0% (100% летальность в контроле). Для фага Lydia показана перспективность на основании *in vitro* данных.

Геномный анализ выявил характерную модульную организацию: консервативные блоки структурных генов (терминаза, портальный белок, основной белок капсида) демонстрируют вертикальное наследование внутри семейств, тогда как гены рецептор-связывающих белков хвостовых фибрилл и систем противодействия бактериальной защите (анти-рестрикторные белки, системы реконструкции НАД<sup>+</sup>, гидролазы сигнальных нуклеотидов) высоковариабельны и мозаичны, свидетельствуя об активном горизонтальном переносе. Фило-

генетический анализ консервативных белков (главный капсидный белок, белок хвостовой структуры, порталный белок) подтвердил родство *Vandenendeviridae* с семейством *Andersonviridae*, а *Lindbergviridae* — с родом *Obolenskivirus*. Структурное моделирование выявило неожиданное сходство капсидного белка фага Lydia с белками оболочки энкапсулинов и белком хвостового аппарата — с компонентами бактериоцинов, что подчеркивает сложные эволюционные связи между вирусами и бактериальными структурами.

Таким образом, новые фаги Adele, Banzai и Lydia являются перспективными кандидатами для создания терапевтических препаратов и фаговых коктейлей. Выявленная видеспецифичность (узкий спектр Lydia и нечувствительность Adele и Banzai к серогруппе O11) определяет стратегию их клинического применения: в составе комбинированных коктейлей для расширения охвата циркулирующих штаммов и в рамках персонализированной терапии. Высокая литическая активность, стабильность, безопасность и доказанная эффективность на *in vitro* моделях обосновывают включение данных фагов в кандидаты для персонализированной фаготерапии. Сравнительный анализ трех фагов углубляет понимание эволюционных механизмов, лежащих в основе разнообразия и адаптивности вирусов бактерий.