

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092354** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.30

(51) Int. Cl. *A61K 35/74* (2015.01)
C12N 1/20 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.04.17

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

(31) 62/659,566; 62/703,742

(32) 2018.04.18; 2018.07.26

(33) US

(86) PCT/US2019/027912

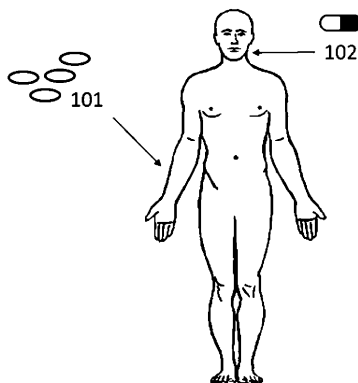
(87) WO 2019/204475 2019.10.24

(71) Заявитель:
ФОРТЕ САБСИДАРИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Вагнер Пол (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю., Лыу Т.Н. (RU)

(57) В настоящем документе описаны способы и композиции для лечения кожных состояний, ассоциированных с дисбиозом. Кожные состояния, ассоциированные с дисбиозом, для лечения с использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя атопический дерматит, экзему, дерматит, псориаз, розацеа и акне. Композиции включают в себя один или больше одного штамма бактерий, происходящих от здорового донора, для введения с целью обеспечения терапии кожных состояний, ассоциированных с нарушением регуляции микробиоты. Такие композиции включают в себя грамотрицательные и/или грамположительные бактерии.



A1

202092354

202092354

A1

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

ОПИСАНИЕ

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/659566, поданной 18 апреля 2018 г., и предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/703742, поданной 26 июля 2018 г., обе из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Перечень последовательностей

[0002] Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был представлен в формате ASCII через EFS-Web и полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 16 апреля 2019 г., называется 53654-705_601_SL.txt и имеет размер 2122 байта.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Дисбиоз микробиома кожи ассоциирован с различными заболеваниями, при которых нарушается кожный барьер, а также может усиливаться воспаление в месте нарушения. Например, в случае атопического дерматита микробиом кожи здоровых людей значительно отличается от микробиома кожи субъектов с атопическим дерматитом. Симптомы атопического дерматита часто связывают с потерей комменсального разнообразия. Нарушение функции микробиоты также является признаком патологии атопического дерматита. Чрезмерный рост и инфекция *Staphylococcus aureus* являются влияющими факторами и последствиями иммунного дисбаланса и плохой барьерной функции. Лечение антибиотиками, замедляющее рост *S. aureus*, может улучшить симптомы атопического дерматита, но часто не может нормализовать лежащую в его основе патологию. Таким образом, существует потребность в улучшенных способах лечения кожных заболеваний, ассоциированных с дисбиозом.

Сущность настоящего изобретения

[0004] В настоящем документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая следующее: по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa*, присутствующий в количестве, достаточном для лечения атопического дерматита у нуждающегося в этом субъекта, причем фармацевтическая композиция находится в

пероральной или ректальной лекарственной форме. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены композиции, в которых *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены композиции, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерий рода *Roseomonas* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц. В настоящем документе предусмотрен способ лечения атопического дерматита, предусматривающий местное введение композиции.

[0005] В настоящем документе предусмотрены способы лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, предусматривающие следующее: получение по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий, происходящих из кожи донора; и местное введение по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий нуждающемуся в этом субъекту, причем по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий присутствует в количестве, достаточном для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенье, псориаз, витилиго, розацеа или акне. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное увеличение содержаний мРНК дефенсина $\beta 4A$, CYP27b1, рецептора витамина D, кателицидина или филаггрина в культивируемых первичных кератиноцитах, полученных из крайней плоти человека, в пределах 24 часов после инфицирования по сравнению с тем же типом вида грамотрицательных бактерий от субъекта с кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное снижение роста *Staphylococcus aureus* в пределах 24 часов после коинфицирования в ухе мыши по меньшей мере одним видом грамотрицательных бактерий с тем же типом вида грамотрицательных бактерий от

субъекта с кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное увеличение содержания лизофосфатидилхолина в пределах 24 часов после коинфицирования в ухе мыши по меньшей мере одним видом грамотрицательных бактерий с тем же типом вида грамотрицательных бактерий от субъекта с кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий содержит по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 различных штаммов грамотрицательных бактерий. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, дополнительно предусматривающие введение по меньшей мере одного штамма грамположительных бактерий, происходящего от донора, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий является жизнеспособным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий является очищенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий является выделенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий выделяют из области кожи донора, на которой отсутствует очаг поражения кожи. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых у донора отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом кожи. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий вводят субъекту через день в течение недели. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является ребенком. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является младенцем.

[0006] В настоящем документе предусмотрены способы лечения псориаза, предусматривающие следующее: введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa*, присутствующий в количестве, достаточном для лечения псориаза, нуждающемуся в этом субъекту. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является ребенком. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является младенцем. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* происходит из кожи донора. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых у донора отсутствует псориаз.

[0007] Предусмотрены фармацевтические композиции, как описано в настоящем документе, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит

последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3.

[0008] В настоящем документе предусмотрены способы лечения розацеа, предусматривающие следующее: введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa*, присутствующий в количестве, достаточном для лечения розацеа, нуждающемуся в этом субъекту. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является ребенком. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является младенцем. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* происходит из кожи донора. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых у донора отсутствует розацеа.

[0009] Предусмотрены фармацевтические композиции, как описано в настоящем документе, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические

композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3.

[0010] В настоящем документе предусмотрены способы лечения акне, предусматривающие следующее: введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствующий в количестве, достаточном для лечения акне, нуждающемуся в этом субъекту. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является ребенком. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является младенцем. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* происходит из кожи донора. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых у донора отсутствует розацеа.

[0011] Предусмотрены фармацевтические композиции, как описано в настоящем документе, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ

ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3.

[0012] В настоящем документе предусмотрены способы лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, предусматривающие следующее: получение по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий, выделенный из кожи первого донора; получение по меньшей мере одного вида грамположительных бактерий, выделенный из кожи второго донора; и местное введение по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий и по меньшей мере одного вида грамположительных бактерий нуждающемуся в этом субъекту, причем по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один вид грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой следующее: дерматит, экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, чесотка Бенье, псориаз, витилиго, розацеа или акне. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой атопический дерматит.

[0013] В настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие следующее: смесь живых бактерий, причем смесь содержит: по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий, происходящий от первого донора, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом; и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий, происходящий от второго донора, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, причем по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, у нуждающегося в этом субъекта, и причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для местного применения. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой следующее: экзема, аллергическая

экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой атопический дерматит. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий относится к роду *Pseudomonas*, *Pantoea*, *Moraxella*, *Roseomonas* или *Vitreoscilla*. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий представляет собой *Roseomonas mucosa*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Moraxella osloensis*. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий относится к роду *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacteriae* или *Propionibacterii*. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий представляет собой *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus cohnii* или *Staphylococcus hominis*. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий выделяют из области кожи донора, на которой отсутствует очаг поражения кожи. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий выделяют из области кожи донора, на которой отсутствует очаг поражения кожи. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых *Roseomonas mucosa* является очищенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых *Roseomonas mucosa* является выделенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта.

[0014] В настоящем документе предусмотрены способы лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, предусматривающие следующее: введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, нуждающемуся в

этом субъекту для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой атопический дерматит. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является ребенком. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, при которых субъект является младенцем.

[0015] В настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие следующее: по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa*, присутствующий в количестве, достаточном для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, у нуждающегося в этом субъекта, причем фармацевтическая композиция находится в пероральной или ректальной лекарственной форме. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой розацеа или псориаз. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой атопический дерматит. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas*

micosa присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых *Roseomonas mucosa* выделяют из кожи донора. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, в которых *Roseomonas mucosa* выделяют из области кожи донора, на которой отсутствует очаг поражения кожи.

Краткое описание графических материалов

[0016] На фиг. 1А показан путь введения бактерий посредством местного введения или перорального введения.

[0017] На фиг. 1В показан путь введения бактерий посредством ректального введения.

Подробное описание настоящего изобретения

[0018] В настоящем документе предусмотрены композиции и способы лечения состояния, ассоциированного с дисбиозом кожи, путем введения бактерий от субъекта, у которого отсутствует состояние, ассоциированное с дисбиозом кожи. Композиции и способы могут дополнительно включать в себя дополнительное терапевтическое средство для лечения состояния, ассоциированного с дисбиозом кожи, где присутствие бактерий усиливает терапевтический эффект дополнительного терапевтического средства. В настоящем документе описаны (1) микроорганизмы для лечения кожных состояний, ассоциированных с дисбиозом; (2) виды комбинированной терапии; (3) терапевтические применения; (4) лекарственные формы; и (5) схемы введения.

[0019] На протяжении всего настоящего раскрытия различные варианты осуществления представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона дано просто для удобства и краткости и не должно толковаться как жесткое ограничение объема любых вариантов осуществления. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а

также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона до десятых долей единицы измерения нижнего предела, если контекст явно не диктует иное. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, должно рассматриваться как специально раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные значения в этом диапазоне, например, 1,1, 2, 2,3, 5 и 5,9. Это применимо независимо от широты диапазона. Верхний и нижний пределы этих промежуточных диапазонов могут независимо включаться в меньшие диапазоны, а также охватываются настоящим изобретением с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает в себя один или оба предела, также включаются диапазоны, исключающие один или оба из этих включенных пределов, если контекст явно не диктует иное.

[0020] Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных примеров и не предназначена для ограничения какого-либо варианта осуществления. Используемые в настоящем документе формы единственного числа предназначены для включения также форм множественного числа, если контекст явно не указывает иное. Используемый в настоящем документе термин «и/или» включает в себя любые и все комбинации одного или более связанных перечисленных элементов.

[0021] Если специально не указано или не очевидно из контекста, используемый в настоящем документе термин «приблизительно» в отношении числа или диапазона чисел следует понимать как означающий указанное число и числа $\pm 10\%$ от них, или на 10% ниже нижнего указанного предела и на 10% выше указанного верхнего предела для значений, перечисленных для диапазона.

Микроорганизмы для лечения кожных состояний, ассоциированных с дисбиозом

[0022] В настоящем документе предусмотрены композиции для применения при лечении кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Такие композиции могут включать в себя выделенные и/или очищенные бактерии и комбинации бактерий с неповрежденной кожи человека или размноженные от таких бактерий. Эти бактерии могут функционировать как здоровая микробиота или способствовать росту резидентного микробиома при введении субъекту с кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом. Предусмотренные композиции могут лечить, облегчать, отсрочивать или уменьшать вероятность симптомов состояния, ассоциированного с дисбактериозом. Иллюстративные кожные состояния, ассоциированные с дисбиозом, для лечения с использованием описанных в настоящем документе композиций, включают в себя без ограничения

следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне.

[0023] В настоящем документе предусмотрены композиции, содержащие бактерии, выделенные от субъекта-донора, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, например атопический дерматит. Субъект, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, является субъектом без какого-либо наблюдаемого патологического кожного состояния. Более того, у субъекта-донора может отсутствовать какое-либо патологическое состояние, например патологическое состояние кожи и/или какого-либо внутреннего органа. Субъект-донор может являться иммунокомпетентным. Бактерии можно выделить непосредственно из кожи субъекта-донора или размножить *in vitro* с использованием методик культивирования бактерий.

[0024] В настоящем документе предусмотрены роды, виды, штаммы и комбинации штаммов или видов, первоначально обнаруженные в микробиоте кожи человека субъекта-донора без кожного заболевания, ассоциированного с дисбиозом. Такие виды/штаммы могут быть выбраны по их способности значительно снижать скорость репликации кожных патогенов. Эти виды/штаммы обеспечивают безопасные и эффективные средства для регулирования роста, репликации и тяжести заболевания бактериальных патогенов. Кроме того, предусмотренные в настоящем документе композиции исключают патогенные бактерии. Таким образом, бактерии, описанные в настоящем документе для применения в композициях, могут быть непатогенными при введении на кожу субъекта, например, иммунокомпетентного субъекта. Если бактерии не вызывают инфекцию при попадании на неповрежденную кожу человека, после лечения не ожидается никакого патогенеза. Бактерии, полученные от субъекта-донора, можно выделить из кожи различных частей тела субъекта-донора, например, предплечья, локтевой ямки и шеи.

[0025] Композиции, описанные в настоящем документе, при введении субъекту, характеризующемуся наличием кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, снижают скорость роста конкретного патогена, присутствующего у субъекта, например *S. aureus*. Бактерии, способные на длительное время уменьшать количество *S. aureus* на коже, можно идентифицировать с помощью методологии оценки фактора экологического контроля (ECF) для компонентов микробиоты человека. ECF можно определить путем оценки антагонистической активности данного комменсального штамма или комбинации штаммов по отношению к данному патогену с использованием анализа *in vitro*, что

приводит к наблюдаемым уровням экологического контроля при различных концентрациях добавленных комменсальных штаммов. ЕСФ для комменсального штамма или комбинации штаммов аналогичен оценке минимальной ингибирующей концентрации (МИС), которую используют при оценке антибиотиков. ЕСФ можно использовать для оценки и ранжирования относительной активности комменсальных штаммов и комбинаций штаммов по способности противодействовать кожным патогенам. ЕСФ комменсального штамма или комбинации из 20 штаммов можно рассчитать, оценив концентрацию этой композиции, которая может опосредовать данный процент ингибирования (например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 100%) целевого патогена в анализе *in vitro*.

[0026] Предусмотренные в настоящем документе бактериальные композиции могут стимулировать кератиноциты человека. Такая стимуляция может происходить *in vivo* и/или *in vitro*. Бактерии могут стимулировать кератиноциты за счет увеличения транскрипции мРНК иммунных медиаторов или молекул, участвующих в функции эпителиального барьера, включая в себя, например, увеличение продукции следующего: мРНК, кодирующая IL-1 β , мРНК, кодирующая дефенсин бета 4, мРНК, кодирующая Cyp27b1, мРНК, кодирующая рецептор витамина D, мРНК, кодирующая окклюдин, мРНК, кодирующая клаудин 1 и/или мРНК, кодирующая филаггрин. Бактериальные композиции, описанные в настоящем документе, могут индуцировать экспрессию цитокинов в клетках человека. Иллюстративные клетки человека, подвергаемые воздействию, включают в себя без ограничения клетки кожи, такие как фибробласты и кератиноциты. Иллюстративные индуцированные цитокины включают в себя без ограничения интерлейкин (IL), такой как IL-6 и IL-1 β .

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления бактерии только одного рода включают в композицию для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Согласно альтернативным вариантам осуществления комбинации родов включены в композицию для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Согласно дополнительным вариантам осуществления композиция содержит жизнеспособные бактерии. Композиции, описанные в настоящем документе, могут включать в себя, например, бактерии 1, 2, 3, 4 или 5 родов.

[0028] Бактерии, описанные в настоящем документе для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, могут представлять собой грамположительные бактерии или грамотрицательные бактерии. Иллюстративные грамположительные бактерии включают в себя виды *Staphylococcus*, включая в себя без ограничения *Staphylococcus*

epidermis, *Staphylococcus cohnii* и *Staphylococcus hominis*. Иллюстративные грамотрицательные бактерии включают в себя без ограничения *Proteobacteria*, *Acetobacteraceae*, *Spirochaetaceae*, *Enterobacteriales*, *Fusobacterium polymorphum* и *Selenomonadales*. Иллюстративные роды грамотрицательных бактерий дополнительно включают в себя *Pseudomonas*, *Pantoea*, *Moraxella*, *Roseomonas*, *Vitreoscilla* и *Methylobacteria spp.* Грамотрицательные бактерии могут представлять собой диплококки, коккобациллы, кокки или бациллы. Дополнительные бактерии для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, включают в себя без ограничения *Lactobacillus casei var. rhamnosus*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus johnsonii*.

[0029] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренная в настоящем документе композиция содержит жизнеспособный вид *Roseomonas*. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренная в настоящем документе композиция содержит жизнеспособный вид *Pseudomonas*. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренная в настоящем документе композиция содержит жизнеспособный вид *Roseomonas* и жизнеспособный вид *Pseudomonas*.

[0030] Описанные в настоящем документе композиции могут включать в себя один или более видов рода *Roseomonas* для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Иллюстративные виды рода *Roseomonas* включают в себя без ограничения *Roseomonas aerilata*, *Roseomonas aerophila*, *Roseomonas aestuarii*, *Roseomonas alkaliterrae*, *Roseomonas aquatic*, *Roseomonas cervicalis*, *Roseomonas fauriae*, *Roseomonas frigidaquae*, *Roseomonas gilardii*, *Roseomonas lacus*, *Roseomonas ludipueritiae*, *Roseomonas mucosa*, *Roseomonas pecuniae*, *Roseomonas rhizosphaerae*, *Roseomonas riguiloci*, *Roseomonas rosea*, *Roseomonas soli*, *Roseomonas stagni*, *Roseomonas terrae* и *Roseomonas vinacea*. В некоторых случаях *Roseomonas mucosa* представляет собой или происходит от штамма ATCC BAA-692. Бактерии могут являться жизнеспособными. Бактерии могут являться выделенными и/или очищенными. Бактерии можно выделить от субъекта, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, которое требуется лечить.

[0031] Описанные в настоящем документе композиции могут включать в себя один или более видов рода *Pseudomonas* для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Иллюстративные виды рода *Pseudomonas* включают в себя без ограничения *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* и *Pseudomonas oryzihabitans*. Бактерии могут являться жизнеспособными. Бактерии могут являться выделенными и/или очищенными. Бактерии можно выделить от субъекта, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, которое требуется лечить.

[0032] Описанные в настоящем документе композиции могут включать в себя один или более видов рода *Pantoea* для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Иллюстративные виды рода *Pantoea* включают в себя без ограничения *Pantoea septica*. Бактерии могут являться жизнеспособными. Бактерии могут являться выделенными и/или очищенными. Бактерии можно выделить от субъекта, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, которое требуется лечить.

[0033] Описанные в настоящем документе композиции могут включать в себя один или более видов рода *Moraxella* для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Иллюстративные виды рода *Moraxella* включают в себя без ограничения *Moraxella osloensis*. Бактерии могут являться жизнеспособными. Бактерии могут являться выделенными и/или очищенными. Бактерии можно выделить от субъекта, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, которое требуется лечить.

[0034] Описанные в настоящем документе композиции могут включать в себя один или более видов рода *Vitreoscilla* для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Иллюстративные виды рода *Vitreoscilla* включают в себя без ограничения *Vitreoscilla filiformis*, *Vitreoscilla beggiatoides* и *Vitreoscilla stercoraria*. Бактерии могут являться жизнеспособными. Бактерии могут являться выделенными и/или очищенными. Бактерии можно выделить от субъекта, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, которое требуется лечить.

[0035] Бактерии одного вида или одного штамма могут быть включены в композиции, раскрытые в настоящем документе. Комбинации видов бактерий могут быть включены в композиции для применения в раскрытых способах. Таким образом, описанная в настоящем документе композиция может включать в себя 1, 2, 3, 4 или 5 видов бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренная в настоящем документе композиция включает в себя несколько жизнеспособных штаммов *Roseomonas mucosa* от одного или более субъектов, у которых отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренная в настоящем документе композиция включает в себя несколько жизнеспособных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* от одного или более субъектов-доноров, у которых отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренная в настоящем документе композиция включает в себя жизнеспособный штамм *Roseomonas mucosa* и жизнеспособный штамм *Pseudomonas aeruginosa* от одного или более субъектов-доноров, у которых отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом. Иллюстративные кожные состояния, ассоциированные с дисбиозом, включают в себя без ограничения следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема

сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне.

[0036] Композиции, предусмотренные в настоящем документе для лечения состояния, ассоциированного с дисбиозом кожи, могут включать в себя один или более типов бактерий. Предусмотренная в настоящем документе композиция может содержать 1 - 15, 2 - 12, 2 - 10 или 2 - 5 различных видов бактерий. Предусмотренная в настоящем документе композиция может содержать 1 - 15, 2 - 12, 2 - 10 или 2 - 5 различных штаммов бактерий. Предусмотренная в настоящем документе композиция может содержать 1 - 15, 2 - 12, 2 - 10 или 2 - 5 различных штаммов одно и того же вида бактерий. Предусмотренная в настоящем документе композиция может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 различных штаммов одно и того же вида бактерий. Предусмотренная в настоящем документе композиция может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше различных видов бактерий. В некоторых случаях предусмотренная в настоящем документе композиция содержит по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50 или больше чем 50 типов бактерий, как определено по роду, виду или операционной таксономической единице (OTU). Описанные в настоящем документе штаммы могут являться грамотрицательными или грамположительными. Такие штаммы могут происходить от донора, у которого отсутствует определенный дисбиоз кожи, для лечения которого используют этот штамм.

[0037] Описанные в настоящем документе бактерии можно трансформировать гетерологичной нуклеиновой кислотой, например, в форме плазмиды. Например, плазида может содержать экспрессионный вектор, кодирующий представляющий интерес белок. Такой механизм обеспечивает средства для введения экзогенной ДНК, которую можно вводить в бактериальные клетки стандартными методиками, такими как электропорация или трансфекция, опосредованная фосфатом кальция.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления гетерологичная нуклеиновая кислота включена в плазмиду. Плазида, как правило, содержит множество генетических элементов, позиционно и последовательно ориентированных с другими необходимыми генетическими элементами, так что нуклеиновая кислота в нуклеиновокислотной кассете может транскрибироваться и, при необходимости, транслироваться в трансфицированных

клетках. Плазмиды могут включать в себя нуклеиновые кислоты, которые получены из ДНК через плазмидный вектор, космиды или фагмиды, в которые могут быть вставлены одна или более гетерологичных нуклеиновых кислот. Гетерологичная нуклеиновая кислота может кодировать представляющий интерес белок, который может быть функционально связан с промотором для экспрессии бактерий.

[0039] Плазмиды, как правило, содержат один или более уникальных сайтов рестрикции. Кроме того, плазида может придавать организму-хозяину четко определенные фенотипы, которые можно выбрать или легко обнаружить, например устойчивость к лекарственным средствам. Таким образом, плазида может включать в себя кассету экспрессии, в которой кодируется полипептид. Экспрессия может включать в себя эффективную транскрипцию встроенного гена, последовательности нуклеиновой кислоты или нуклеиновокислотной кассеты с плазмидой.

[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления, когда кольцевая плазида переносится в бактериальную клетку, плазида может представлять собой автономно реплицирующуюся внехромосомную молекулу ДНК, отличную от нормального бактериального генома и несущественную для выживания бактериальной клетки в неселективных условиях. Персистирующая экспрессия может относиться к введению генов в клетку вместе с генетическими элементами, которые обеспечивают эписомную (внехромосомную) репликацию и/или поддержание генетического материала в клетке. Персистирующая экспрессия может привести к очевидно стабильной трансформации клетки без интеграции нового генетического материала в хромосому клетки-хозяина. Плазида также может вводить генетический материал в хромосомы целевой клетки. Экспрессия гена после стабильного введения может навсегда изменить характеристики клетки и клеточного потомства путем репликации, ведущей к стабильной трансформации.

[0041] Способы получения бактериальных штаммов для включения в композицию, описанную в настоящем документе, необязательно предусматривают стадии обработки банка организмов, продукции организмов и сохранения. Для создания банка организмов штаммы бактерий можно выделить непосредственно из образца, например, из кожи человека или хранящегося в банке материала. Бактерии можно культивировать на питательном агаре или бульоне, который поддерживает рост для создания жизнеспособной биомассы. Культивированную биомассу можно сохранить в нескольких аликвотах для длительного хранения. Бактерии можно выделить непосредственно из кожи человека-донора. Как правило, у человека-донора отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, например, атопический дерматит, или любое другое кожное состояние.

Бактерии также можно выделить из других источников, включая в себя, например, коммерческие источники или образцы окружающей среды.

Виды комбинированной терапии

[0042] В настоящем документе предусмотрены виды комбинированной терапии для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Комбинированная терапия включает в себя введение первого терапевтического средства, причем первое терапевтическое средство содержит вид или штамм бактерий, описанных в настоящем документе, для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, и второе терапевтическое средство для лечения кожного состояния, где второе терапевтическое средство перечислено в таблице 1, и при этом комбинация терапевтических средств обеспечивает усиленный терапевтический эффект, чем введение любого средства по отдельности. В дополнительных случаях первое терапевтическое средство присутствует в количестве, увеличивающем терапевтический эффект второго терапевтического средства, или наоборот. Терапевтические средства могут представлять собой без ограничения микроорганизм, малую молекулу, антитело, ингибитор кальциневрина, иммуномодулятор или стероид. Примеры таких средств приведены без ограничения в таблице 1. Каждое из первого, второго или третьего терапевтических средств можно вводить одновременно или последовательно. Каждое из первого, второго или третьего терапевтических средств можно вводить в аналогичных или различных лекарственных формах (пероральных, ректальных или местных). Иллюстративные кожные состояния, ассоциированные с дисбиозом, включают в себя без ограничения следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, чесуха Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне.

Таблица 1. Терапевтические средства

Тип	Описание
Микроорганизм (необязательно полученный или происходящий от субъекта-донора, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом)	<i>Roseomonas mucosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pantoea septica</i> <i>Vitreoscilla filiformis</i> <i>Vitreoscilla beggiatoides</i> <i>Vitreoscilla stercoraria</i>

	<i>Moraxella osloensis</i> <i>Lactobacillus casei var. rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis.</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus johnsonii</i> <i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
Ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин Пимекролимус Такролимус Воклоспорин
Антитело	Омализумаб Лигелизумаб Устекинумаб Лебрикизумаб Тралокинумаб Секукинумаб Немолизумаб Дупилумаб Меполизумаб Фезакинумаб GBR 830 Тезепелумаб
Иммуномодуляторы	Циклоспорин Метотрексат Азатиоприн Микофеноловая кислота Микофенолата мофетил Антагонисты тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) Антагонисты OX40
Малые молекулы	Февипипрант

	Тимапипрант Барицитиниб AQX-1125 Апримеласт Серлопитант Традипитант Азимадолин Тофацитиниб Упадацитиниб PF-04965842
Стероид	Кортикостероиды Бетаметазона дипропионат Бетаметазона валерат Дезонид Дезоксиметазон Дифлоразона диацетат Флуоцинонид Флурандренолид Флутиказона пропионат Флуоцинолона ацетонид Гидрокортизон Амцинонид Галцинонид Триамцинолон Триамцинолон Ацетонид Мометазон Алклометазон

[0043] В настоящем документе предусмотрены композиции и способы комбинированной терапии для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, содержащей первое средство, которое представляет собой грамположительный бактериальный штамм, и второе средство, которое представляет собой грамотрицательный бактериальный штамм. Штаммы, выбранные для такой комбинированной терапии, происходят от донора, когда у донора нет признаков кожного состояния, ассоциированного

с дисбиозом. В некоторых случаях описанные в настоящем документе композиции для комбинированной терапии содержат множество штаммов для каждого вида, включенного в композицию. В некоторых случаях комбинация терапевтических средств обеспечивает терапевтический эффект, который усиливается по сравнению с введением какого-либо одного средства в смеси отдельно. В некоторых случаях штамм грамположительных бактерий выбран на основании увеличения относительной численности по сравнению с тем же видом бактерий у субъекта, страдающего кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом. Иллюстративные грамположительные виды бактерий для включения представляют собой без ограничения один или более видов из рода *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacteriae* или *Propionibacterii*. Иллюстративные виды *Staphylococci* для комбинации с грамотрицательным видом, описанным в настоящем документе, включают в себя без ограничения *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus xylois*, *Staphylococcus cohnii* и *Staphylococcus lentus*. Иллюстративные виды *Streptococci* для комбинации с грамотрицательным видом, описанным в настоящем документе, включают в себя без ограничения *Streptococcus bovis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus acidominimus*. Иллюстративные виды *Enterococci* для комбинации с грамотрицательным видом, описанным в настоящем документе, включают в себя без ограничения *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus Faecium* и *Enterococcus gallinarum*. Иллюстративные виды *Corynebacteriae* для комбинации с грамотрицательным видом, описанным в настоящем документе, включают в себя без ограничения *Corynebacterium xerosis* и *Corynebacterium minutissimum*. Иллюстративные виды *Propionibacterium* для комбинации с грамотрицательным видом, описанным в настоящем документе, включают в себя без ограничения *Propionibacterium acnes*. Иллюстративные грамположительные бактерии для комбинации с грамотрицательным видом, описанным в настоящем документе, включают в себя без ограничения *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus cohnii* или *Propionibacterium acnes*. В некоторых случаях *Staphylococcus epidermidis* представляет собой или происходит от штамма ATCC 12228. В некоторых случаях *Propionibacterium acnes* представляет собой или происходит от штамма ATCC 6919. Иллюстративные роды грамотрицательных бактерий дополнительно включать в себя *Pseudomonas*, *Pantoea*, *Moraxella*, *Roseomonas*, *Vitreoscilla* и *Methylobacteria spp.* Иллюстративные виды рода *Roseomonas* включают в себя без ограничения *Roseomonas aerilata*, *Roseomonas aerophila*,

Roseomonas aestuarii, *Roseomonas alkaliterrae*, *Roseomonas aquatic*, *Roseomonas cervicalis*, *Roseomonas fauriae*, *Roseomonas frigidaquae*, *Roseomonas gilardii*, *Roseomonas lacus*, *Roseomonas ludipueritiae*, *Roseomonas mucosa*, *Roseomonas pecuniae*, *Roseomonas rhizosphaerae*, *Roseomonas riguiloci*, *Roseomonas rosea*, *Roseomonas soli*, *Roseomonas stagni*, *Roseomonas terrae* и *Roseomonas vinacea*. Иллюстративные виды рода *Pseudomonas* включают в себя без ограничения *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* и *Pseudomonas oryzihabitans*. Иллюстративные виды рода *Pantoea* включают в себя без ограничения *Pantoea septica*. Иллюстративные виды рода *Moraxella* включают в себя без ограничения *Moraxella osloensis*. Иллюстративные виды рода *Vitreoscilla* включают в себя без ограничения *Vitreoscilla filiformis*, *Vitreoscilla beggiatoides* и *Vitreoscilla stercoraria*.

Терапевтические применения: кожные состояния, ассоциированные с дисбиозом

[0044] В настоящем документе предусмотрены способы и композиции для лечения кожных состояний, ассоциированных с дисбиозом. Такие состояния часто связаны с нарушением кожного барьера и воспалением в некоторых областях кожи. У пораженных субъектов могут наблюдаться сыпь, зуд, покраснение, отек, образование пузырьков (мелких волдырей), растрескивание, мокнутие, образование корок и шелушение на коже. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, могут вызывать уменьшение сыпи, зуда, покраснения, отека, образования пузырьков (мелких волдырей), растрескивания, мокнутия, образования корок или шелушения кожи, связанных с кожным состоянием. Иллюстративные кожные состояния, ассоциированные с дисбиозом, включают в себя без ограничения следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне. Описанные в настоящем документе виды лечения также могут предусматривать лечение вторичных болезненных состояний, ассоциированных с основным заболеванием, которое лечат. Например, в случае лечения атопического дерматита композиция, описанная в настоящем документе, также может обеспечивать лечение или профилактику бронхиальной астмы, аллергий и аллергического ринита (сенной лихорадки).

Лекарственные формы

[0045] Композиции и фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены для местного, перорального или ректального введения. На фиг. 1А показан способ местного введения бактерий 101 или способ перорального введения бактерий 102. На фиг. 1В изображен способ ректального введения бактерий 103. Иллюстративные пероральные лекарственные формы включают в себя без ограничения таблетку, таблетку для рассасывания, капсулу в виде пастилки, таблетку, гранулы, порошок, жидкость, эмульсию, суспензию и сироп. Иллюстративные ректальные лекарственные формы включают в себя без ограничения суппозиторий и раствор для клизмы, ректальную пену или ректальный гель. Иллюстративные лекарственные формы для местного применения включают в себя без ограничения кремы, мази, лосьоны и стерильные водные растворы или суспензии. Композиции могут включать в себя водный носитель и наноситься на кожу в виде спрея.

[0046] Кремы представляют собой вязкие жидкости или полутвердые эмульсии либо масло-в-воде, либо вода-в-масле. Кремовые основы смываются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная или «внутренняя» фаза, как правило, содержит вазелин и жирный спирт, такой как ацетиловый или стеариловый спирт. Водная фаза может превышать масляную фазу по объему и может содержать увлажнитель. Эмульгатор в составе крема может представлять собой неионогенное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество.

[0047] Лосьоны могут включать в себя препараты для нанесения на поверхность кожи без трения. Лосьоны, как правило, представляют собой жидкие или полужидкие препараты, частицы которых находятся на водной или спиртовой основе. Лосьоны могут являться суспензиями твердых веществ или жидкой масляной эмульсией типа масло-в-воде. Лосьоны можно использовать для обработки больших участков тела из-за простоты нанесения более жидкого состава. Как правило, необходимо, чтобы нерастворимые вещества в лосьоне были тонко измельчены. Лосьоны, как правило, содержат суспендирующие средства для получения лучших дисперсий, а также соединения, применимые для локализации и удержания активного средства в контакте с кожей, например метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу или тому подобное.

[0048] Растворы представляют собой гомогенные смеси, полученные растворением одного или более химических веществ (растворенных веществ) в жидкости, так что молекулы растворенного вещества диспергируются среди молекул растворителя. Раствор может содержать другие фармацевтически или косметически приемлемые химические вещества для буферизации, стабилизации или сохранения растворенного вещества.

Обычными примерами растворителей, используемых при получении растворов для местного применения, являются этанол, вода, пропиленгликоль или любые другие приемлемые носители. Их можно наносить любым способом, например, распыляя их на кожу, нанося их на кожу или смачивая повязку раствором.

[0049] Гели представляют собой полутвердые системы суспензионного типа. Однофазные гели содержат органические макромолекулы, распределенные по существу равномерно в жидкости-носителе, которая может быть водной, содержать спирт или гидрофобной. Органические макромолекулы, включая в себя гелеобразующие средства, могут представлять собой сшитые полимеры акриловой кислоты, например карбоксиполиалкилены (CARBOPOL®). Неограничивающие примеры гелей включают в себя гидрофильные полимеры, такие как оксиды полиэтилена, сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и поливиниловый спирт; целлюлозные полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлоза; камеди, такие как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия; и желатин. Для получения однородного геля можно добавить диспергирующие средства, такие как спирт или глицерин, или гелеобразующее средство можно диспергировать растиранием, механическим смешиванием или перемешиванием, или их комбинациями.

[0050] В раскрытых способах также можно использовать мази. Мази представляют собой полутвердые препараты, которые, как правило, основаны на вазелине или других производных нефти. Специалистам в настоящей области техники понятно, что конкретная мазевая основа, которая будет использоваться, будет обеспечивать ряд желательных характеристик, например смягчающее действие или тому подобное. Мазевая основа, как правило, инертна, стабильна, не вызывает раздражения и сенсibilизации. Мазевые основы могут представлять собой масляные основы, эмульгируемые основы, эмульсионные основы или водорастворимые основы.

[0051] Масляные мазевые основы включают в себя, например, растительные масла, жиры, полученные от животных, и полутвердые углеводороды, полученные из нефти. Эмульгируемые мазевые основы, также известные как абсорбирующие мазевые основы, содержат мало воды или не содержат ее и включают в себя, например, гидроксистеаринсульфат, безводный ланолин и гидрофильный вазелин. Эмульсионные мазевые основы представляют собой эмульсии типа «вода-в-масле» (W/O) или эмульсии «масло-в-воде» (O/W) и включают в себя, например, ацетиловый спирт, моностеарат глицерина, ланолин и стеариновую кислоту. Водорастворимые мазевые основы получают из полиэтиленгликолей различной молекулярной массы.

[0052] Пасты представляют собой полутвердые лекарственные формы, в которых активное средство суспендировано в подходящей основе, и они также могут являться применимыми. В зависимости от природы основы пасты делятся на жирные или пасты из однофазных водных гелей. Основой жирной пасты может быть вазелин, гидрофильный вазелин или тому подобное. Пасты, изготовленные из однофазных водных гелей, могут включать в себя карбоксиметилцеллюлозу или тому подобное в качестве основы.

[0053] Композиция для местного применения может находиться в любой форме, подходящей для нанесения на поверхность тела, включая в себя, например, крем, лосьон, спрей, раствор, гель, пену, мазь, пасту, пластырь, краску, биоадгезив, повязку, спрей, суспензию и может содержать липосомы, мицеллы и/или микросферы. Композицию для местного применения можно использовать в комбинации с окклюзионным верхним слоем, чтобы влага, испаряющаяся с поверхности тела, могла сохраняться в составе при нанесении на поверхность тела и после этого. Крем, лосьон, гель, мазь, пасту и т.п. можно намазать на пораженную поверхность.

[0054] Раствор можно наносить таким же образом, но, как правило, его наносят с помощью капельницы, тампона, распылителя и т.п. и осторожно наносят на пораженные области. Композиции можно наносить непосредственно на целевое место, например, в препарате для местного применения, таком как мазь, или как часть повязки или бинт. Композиции можно составить в виде единичных доз для введения любым устройством для введения на кожу. Единичная доза может представлять собой резервуар активного средства в носителе, например адгезивном носителе, способном прилипать к коже в течение требуемого периода времени, такого как по меньшей мере день или больше.

[0055] Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут включать в себя фармацевтически приемлемый носитель и могут включать в себя дополнительные соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции включают в себя дополнительные активные и/или неактивные материалы, которые могут быть приготовлены в виде единичной дозы или в формате для нескольких доз.

[0056] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать в себя носитель, который содержит один или более из буферного средства, консерванта, стабилизатора, связующего средства, средства для уплотнения, смазывающего средства, усилителя диспергирования и/или красителя. Неограничивающие примеры подходящих буферных средств включают в себя цитрат натрия, карбонат магния, бикарбонат магния, карбонат кальция и бикарбонат кальция. Неограничивающие примеры подходящих консервантов включают в себя антиоксиданты, такие как альфа-токоферол и

аскорбат, парабены, хлорбутанол и фенол. Неограничивающие примеры подходящих связующих средств включают в себя сахарозу, крахмалы, прежелатинизированные крахмалы, желатин, поливинилпирролидон, целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу, полиакриламиды, поливинилоксазолидон, поливиниловые спирты, спирт жирных кислот C12-C18, полиэтиленгликоль, полиолы, сахараиды, олигосахарида и их комбинации. Неограничивающие примеры подходящих смазывающих средств включают в себя стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, гидрогенизированные растительные масла, стеротекс, моностеарат полиоксиэтилена, тальк, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния и легкое минеральное масло. рН-буферное средство(а), если его(их) используют и оно(они) растворено(ы) в водном компоненте композиции, может(могут) обеспечивать рН в диапазоне от 5 до 7 (5, например, приблизительно рН 5,5).

[0057] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать в себя носитель, который содержит другие ингредиенты, включая в себя, например, ингредиенты, которые поддерживают рост бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции могут включать в себя питательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции включают в себя по меньшей мере один углевод или сахараид. Углевод может представлять собой моносахарид, дисахарид, трисахарид, олигосахарид или полисахарид. Неограничивающие примеры углеводов включают в себя глюкозу, сахарозу, галактозу, маннозу, рибозу, арабинозу, ксилозу, фруктозу, мальтозу, целлобиозу, лактозу, рафинозу, стахиозу, крахмал, гликоген и целлюлозу. Углеводы могут содержать модифицированное сахараидное звено, включая в себя, например, 2'-дезоксирибозу, в которой удалена гидроксильная группа, 2'-фторорибозу, в которой гидроксильная группа заменена на фтор, и/или N-ацетилглюкозамин, азотсодержащую форму глюкозы (например, 2'-фторорибоза, дезоксирибоза и гексоза). Углеводы могут существовать во многих различных формах, например, конформеры, циклические формы, ациклические формы, стереоизомеры, таутомеры, аномеры и изомеры.

[0058] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать в себя носитель, который содержит один или более липидов. Липид может включать в себя жиры, масла, триглицериды, холестерин, фосфолипиды и жирные кислоты. Жиры, масла и жирные кислоты могут являться насыщенными, ненасыщенными (цис или транс) или частично ненасыщенными (цис или транс). Неограничивающие примеры жирных кислот включают в себя лауриновую кислоту (12:0), миристиновую кислоту (14:0),

пальмитиновую кислоту (16:0), пальмитолеиновую кислоту (16:1), маргариновую кислоту (17:0), гептадеценовую кислоту (17:1), стеариновую кислоту (18:0), олеиновую кислоту (18:1), линолевую кислоту (18:2), линоленовую кислоту, α -линоленовую кислоту и γ -линоленовую кислоту.

[0059] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать в себя носитель, который содержит по меньшей мере один минерал-добавку или источник минералов. Неограничивающие примеры минералов включают в себя хлорид, натрий, кальций, железо, хром, медь, йод, цинк, магний, марганец, молибден, фосфор, калий и селен. Подходящие формы любого из вышеупомянутых минералов включают в себя растворимые минеральные соли, малорастворимые минеральные соли, нерастворимые минеральные соли, хелатированные минералы, минеральные комплексы, инертные минералы, такие как карбонильные минералы, и восстановленные минералы, а также их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции включают в себя по меньшей мере один витамин-добавку. Витамины-добавки могут являться жирорастворимыми или водорастворимыми. Неограничивающие примеры витаминов включают в себя витамин С, витамин А, витамин Е, витамин В12, витамин К, рибофлавин, ниацин, витамин D, витамин В6, фолиевую кислоту, пиридоксин, тиамин, пантотеновую кислоту и биотин. Подходящими формами любого из вышеперечисленного являются соли витамина, производные витамина, соединения, обладающие такой же или подобной активностью витамина, и метаболиты витамина.

[0060] В композиции могут быть включены различные другие добавки. Неограничивающие примеры добавок включают в себя антиоксиданты, вяжущие средства, отдушки, консерванты, смягчающие средства, пигменты, красители, увлажнители, пропелленты и солнцезащитные средства, а также другие классы материалов, присутствие которых может быть фармацевтически или иным образом желательным. Неограничивающие примеры необязательных добавок включают в себя консерванты, такие как сорбат; растворители, такие как изопропанол и пропиленгликоль; вяжущие средства, такие как ментол и этанол; смягчающие средства, такие как полиалкиленметилглюкозиды; увлажнители, такие как глицерин; эмульгаторы, такие как стеарат глицерина, стеарат ПЭГ-100, полиглицерил-3-гидроксилауриловый эфир и полисорбат 60; сорбит и другие многоатомные спирты, такие как полиэтиленгликоль; солнцезащитные средства, такие как октилметоксилциннамат (Parsol MCX) и бутилметоксибензоилметан (Parsol 1789); антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота (витамин С), α -токоферол (витамин Е), β -токоферол, γ -токоферол, δ -токоферол, ϵ -токоферол, ζ_1 -токоферол, ζ_2 -токоферол, η -токоферол и ретинол (витамин А); эфирные масла, церамиды, эфирные жирные кислоты,

минеральные масла, растительные масла (например, соевое масло, пальмовое масло, жидкая фракция масла ши, подсолнечное масло), животные масла (например, пергидросквален), синтетические масла, силиконовые масла или воски (например, циклометикон и диметикон), фторированные масла (обычно перфторполиэфиры), жирные спирты (например, цетиловый спирт) и воски (например, пчелиный воск, карнаубский воск и парафиновый воск); модификаторы ощущения на коже; и загустители и структурирующие средства, такие как набухающие глины и сшитые карбоксиполиалкилены.

[0061] Другие добавки включают в себя материалы, которые кондиционируют кожу. Такие материалы могут смягчать кожу, замедляя уменьшение содержания воды в коже и/или защищая кожу. Кондиционеры и увлажняющие средства включают в себя, например, пирролидинкарбоновую кислоту и аминокислоты; органические противомикробные средства, такие как триклозан и бензойная кислота. Дополнительные добавки включают в себя противовоспалительные средства, такие как ацетилсалициловая кислота и глицирретиновая кислота; антисеборейные средства, такие как ретиноевая кислота; сосудорасширяющие средства, такие как никотиновая кислота; ингибиторы меланогенеза, такие как койевая кислота; и их смеси.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя альфа-гидроксикислоты, альфа-кетокислоты, полимерные гидроксикислоты, увлажнители, коллаген, экстракт из морских водорослей и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота (витамин С) и α -токоферол (витамин Е). Также могут быть включены солнцезащитные средства. В композицию могут быть добавлены дополнительные компоненты, такие как ферменты, травы, экстракты растений и эндокринные экстракты или экстракты животного происхождения. Количества этих различных добавок являются теми, которые обычно используются в области косметики, и находятся в диапазоне, например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% от общей массы состава для местного применения.

[0063] Композиции, описанные в настоящем документе, могут также включать в себя противомикробные средства для предотвращения порчи при хранении, например, для подавления роста микроорганизмов, таких как дрожжи и плесень. Подходящие противомикробные средства, как правило, выбирают из группы, состоящей из метилового и пропилового эфиров п-гидроксibenзойной кислоты (т.е. метил- и пропилпарабен), бензоата натрия, сорбиновой кислоты, имидмочевины и их комбинаций.

[0064] Композиции, описанные в настоящем документе, могут также содержать смягчающие раздражение добавки для уменьшения или устранения возможности

раздражения или повреждения кожи в результате введения химического соединения или других компонентов композиции. Подходящие добавки, смягчающие раздражение, включают в себя, например, α -токоферол; ингибиторы моноаминоксидазы, особенно фениловые спирты, такие как 2-фенил-1-этанол; глицерин; салицилаты; аскорбаты; ионофоры, такие как монензин; амфифильные амины; хлорид аммония; N-ацетилцистеин; капсаицин; и хлорохин. Добавка, смягчающая раздражение, если она присутствует, может быть включена в композиции в концентрации, эффективной для смягчения раздражения или повреждения кожи, как правило, составляющей не более чем приблизительно 20 мас.%, более типично не более чем приблизительно 5 мас.% состава. Неограничивающие примеры подходящих фармакологически активных средств, которые могут быть включены в составы согласно настоящему изобретению, могут включать в себя следующее: средства, которые улучшают или устраняют пигментированные или непигментированные возрастные пятна, кератозы и морщины; местные анестетики и анальгетики; кортикостероиды; ретиноиды; и гормоны. Некоторые примеры местных фармакологически активных средств включают в себя ацикловир, амфотерицины, хлоргексидин, клотримазол, кетоконазол, эконазол, миконазол, метронидазол, миноциклин, фенитоин, сложные эфиры пара-аминобензойной кислоты, октилметоксициннамат, октилсалицилат, оксибензон, диоксибензон, токоферол, токоферилацетат, пиритион цинка, дифенгидрамин, прамоксин, лидокаин, прокаин, кротамитон, гидрохинон и его монометилвый и бензиловый эфиры, напроксен, ибупрофен, кромолин, ретинол, ретинилпальмитат, ретинилацетат, каменноугольная смола, гризеофульвин, эстрадиол, гидрокортизон, гидрокортизон-21-ацетат, гидрокортизон-17-валерат, гидрокортизон-17-бутират, прогестерон, бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, триамцинолона ацетонид, флуоцинонид, клобетазола пропионат, миноксидил, дипиридамола, дифенилгидантоин, пероксид бензоила, 5-фторурацил, такролимус и стероиды для местного применения, такие как алклометазон, амцинонид, бетаметазон, клобетазол, дезонид, дексоксиметазон, дифлоразон, флуцинонид, флурандренолид, галобетазол, галцинонид, гидрокортизон и/или триамцинолон.

[0065] Хотя составы для местного применения, такие как кремы и мази, составлены для доставки через кожу, системы доставки могут включать в себя системы доставки с замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения композиций, увеличивая удобство для пациента и врача. Неограничивающие примеры систем доставки для высвобождения включают в себя следующее: (a) эрозионные системы и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент проникает с контролируемой скоростью из полимера. Система доставки может включать в себя коллаген, фибрин или

экстракт мембраны, такой как, например, экстракт базальной мембраны, в которых композиции составлены для введения на кожу. Подходящие экстракты базальной мембраны включают в себя биологически активный полимеризуемый экстракт, содержащий по массе приблизительно 60-85% ламинина, 5-30% коллагена IV, 1-10% нидогена, 1-10% гепарансульфатпротеогликана и 1-5% энтактина. ВМЕ может поддерживать нормальный рост и дифференцировку различных типов клеток, включая в себя эпителиальные клетки при культивировании. Экстракты базальной мембраны хорошо известны в настоящей области техники и являются коммерчески доступными.

[0066] Описанные в настоящем документе композиции могут содержать разовую (единичную) дозу бактерий. Описанные в настоящем документе композиции могут содержать 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц (КОЕ) бактерий или бактериального штамма, описанных в настоящем документе. Описанные в настоящем документе композиции могут содержать приблизительно 10^3 - 10^{11} КОЕ, 10^3 - 10^{10} КОЕ, 10^3 - 10^9 КОЕ, 10^3 - 10^8 КОЕ, 10^3 - 10^7 КОЕ, 10^3 - 10^6 КОЕ, 10^3 - приблизительно 10^5 КОЕ, 10^3 - 10^4 КОЕ, 10^4 - 10^{12} КОЕ, 10^4 - 10^{11} КОЕ, 10^4 - 10^{10} КОЕ, 10^4 - 10^9 КОЕ, 10^4 - 10^8 КОЕ, 10^4 - 10^7 КОЕ, 10^4 - 10^6 КОЕ, 10^5 - 10^{12} КОЕ, 10^5 - 10^{11} КОЕ, приблизительно 10^5 - приблизительно 10^{10} КОЕ, 10^6 - 10^{12} КОЕ, 10^7 - 10^{12} КОЕ, 10^8 - 10^{12} КОЕ, 10^9 - 10^{12} КОЕ, 10^{10} - 10^{12} КОЕ, 10^{11} - 10^{12} КОЕ или 10^6 - 10^{10} КОЕ бактерий или бактериального штамма, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции содержат приблизительно 10^3 КОЕ, приблизительно 10^4 КОЕ, приблизительно 10^5 КОЕ, приблизительно 10^6 КОЕ, приблизительно 10^7 КОЕ, приблизительно 10^8 КОЕ, приблизительно 10^9 КОЕ, приблизительно 10^{10} КОЕ, приблизительно 10^{11} КОЕ или приблизительно 10^{12} КОЕ бактерий или бактериального штамма, описанных в настоящем документе.

[0067] Согласно другим вариантам осуществления описанная в настоящем документе композиция содержит по меньшей мере приблизительно 0,01% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,05% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,1% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,2% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,3% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,4% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,5% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,6% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,7% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,8% по массе, по меньшей мере приблизительно 0,9% по массе, по меньшей мере приблизительно 1,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 1,5% по массе, по меньшей мере приблизительно 2,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 3,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 4,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 5,0% по

массе, по меньшей мере приблизительно 6,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 7,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 8,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 9,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 10,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 11,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 12,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 13,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 14,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 15,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 16,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 17,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 18,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 19,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 20,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 25,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 30,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 35,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 40,0% по массе, по меньшей мере приблизительно 45,0% по массе, или по меньшей мере приблизительно 50,0% по массе бактерий или бактериального штамма, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции могут включать в себя 0,01% - 30% по массе, приблизительно 0,01% - 20% по массе, 0,01% - 5% по массе, 0,1% - 30% по массе, 0,1% - 20% по массе, 0,1% - приблизительно 15% по массе, 0,1% - 10% по массе, 0,1% - 5% по массе, 0,2% - 5% по массе, 0,3% - 5% по массе, 0,4% - 5% по массе, 0,5% - 5% по массе или 1% - 5% по массе бактерий или бактериального штамма, описанных в настоящем документе.

Введение

[0068] Субъектов с кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом, можно лечить с использованием описанных в настоящем документе композиций. Субъект может являться человеком. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект является ребенком. Возраст субъекта может составлять 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 год. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект является подростком. Возраст субъекта может составлять 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 лет. Субъект является младенцем или младше 1 года. Согласно другим вариантам осуществления субъект является взрослым. Возраст субъекта может составлять приблизительно 20 лет, приблизительно 25 лет, приблизительно 30 лет, приблизительно 35 лет, приблизительно 40 лет, приблизительно 45 лет, приблизительно 50 лет, приблизительно 55 лет, возраст, около 60 лет, около 65 лет, около 70 лет, около 75 лет, около 80 лет или старше 80 лет. Субъект может характеризоваться ослабленным иммунитетом или может иметь неповрежденную иммунную систему (являться иммунокомпетентным).

[0069] Композиции можно наносить на кожу, например, на области очагов поражения и вокруг областей очагов поражения, или на области неповрежденной кожи (области без очагов поражения), чтобы предотвратить образование очагов поражения. Композиции можно использовать для уменьшения размера очага поражения. Композиции можно наносить один раз (ежедневно) или несколько раз в течение дня. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции можно применять 2 раза, 3 раза, 4 раза или 5 раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции можно применять через день, ежедневно в течение недели, через день в течение недели, каждую неделю, 2 раза в неделю, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю или 7 раз в неделю. Композиции могут быть составлены в виде единичной дозы для введения.

[0070] Для лечения кожи терапевтически эффективное количество композиции можно локально вводить на пораженную область. Пораженные области могут включать в себя, например, локтевую ямку, шею и предплечье. Раскрытые в настоящем документе фармакологические композиции облегчают использование по меньшей мере одного вида бактерий для лечения атопического дерматита. Такие композиции могут являться подходящими для доставки активного ингредиента любому подходящему субъекту, например, без ограничения человеку, и могут быть изготовлены известным способом, например, посредством общепринятых процессов смешивания, растворения, гранулирования, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или лиофилизации. Фармакологические композиции можно составить общепринятым способом с использованием одного или более фармакологически (физиологически или фармацевтически) приемлемых носителей, а также необязательных вспомогательных веществ, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически, как обсуждалось выше.

[0071] Композиции и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом. Лечение кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, может привести к уменьшению размера очага поражения, уменьшению количества очагов поражения и/или уменьшению связанных симптомов. Кроме того, лечение кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, с помощью композиции или способа, описанных в настоящем документе, может уменьшить количество *S. aureus* на коже субъекта, нуждающегося в этом. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут обеспечивать усиленную барьерную функцию кожи, измеренную по трансэпидермальной потере воды. Описанные в настоящем документе введения, например местное, пероральное или ректальное, могут уменьшить

рецидивы, так что дополнительные случаи кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, уменьшаются по количеству, интенсивности или частоте. Введение может увеличить время ремиссии, например, промежуток времени между случаями. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный случай кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, не возникает в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель после нанесения. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный случай кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, не возникает в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев после местного нанесения. Иллюстративные кожные состояния, ассоциированные с дисбиозом включают в себя без ограничения следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне.

[0072] Композиции и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения атопического дерматита. Лечение атопического дерматита может привести к уменьшению размера очага поражения, уменьшению количества очагов поражения и/или уменьшению связанных симптомов. Кроме того, лечение атопического дерматита композицией или способом, описанными в настоящем документе, может уменьшить количество *S. aureus* на коже субъекта, нуждающегося в этом. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут обеспечивать усиленную барьерную функцию кожи, измеренную по трансэпидермальной потере воды. Атопический дерматит может возникать в виде обострений или периодов ремиссии. Описанные в настоящем документе введения, например местное, пероральное или ректальное, могут уменьшить рецидивы, так что дополнительные случаи атопического дерматита уменьшаются по количеству, интенсивности или частоте. Введение может увеличить время ремиссии, например, промежуток времени между случаями. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный случай атопического дерматита не возникает в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель после нанесения. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный случай атопического дерматита не возникает в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев после местного нанесения.

[0073] Предусмотренные в настоящем документе способы лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, могут предусматривать измерение микробиоты кожи субъекта. В частности, диагностические анализы можно выполнить для определения того, изменилась ли бактериальная флора на коже субъекта после лечения по сравнению с исходной оценкой. Можно определить изменение типа бактерий, классов бактерий,

порядков бактерий, семейств бактерий, родов бактерий и/или видов бактерий в коже субъекта с атопическим дерматитом. Согласно некоторым вариантам осуществления можно определить количество *S. aureus*, модифицированное в коже субъекта после лечения. Такой способ идентификации микробиоты в образце может предусматривать предоставление образца, такого как образец кожи, и обнаружение по меньшей мере одной микробиоты в образце. Согласно некоторым вариантам осуществления способ может предусматривать получение образца нуклеиновой кислоты, включая в себя молекулярный индикатор идентичности, по меньшей мере от одной микробиоты, присутствующей в образце, и определение молекулярного индикатора идентичности.

[0074] Например, способ может предусматривать получение по меньшей мере одного образца нуклеиновой кислоты путем приготовления образца ДНК. Молекулярный индикатор идентичности может представлять собой полиморфный полинуклеотид, такой как ген рРНК (например, ген 16S рРНК). Молекулярный индикатор идентичности можно обнаружить путем определения нуклеотидной последовательности полиморфного полинуклеотида, такого как ген 16S рРНК, или его части или подпоследовательности. Дополнительные варианты осуществления для обнаружения молекулярного индикатора идентичности могут также предусматривать ПЦР с селективными праймерами, количественную ПЦР с селективными праймерами, гибридизацию ДНК-ДНК, гибридизацию РНК-ДНК, гибридизацию *in situ* и их комбинации. Например, полиморфный полинуклеотид можно обнаружить путем гибридизации с конкретным зондом. В таком примере конкретный зонд гибридизуется с полиморфной нуклеиновой кислотой-мишенью, такой как ген 16S рРНК. Необязательно, нуклеиновая кислота может быть гибридизована по меньшей мере с одной матрицей, включая в себя множество специфических зондов, например, множество специфических зондов, каждый из которых идентифицирует вид бактерий. Обнаружение молекулярного индикатора идентичности также можно выполнить с использованием белковых зондов (таких как антитела), которые связываются с полиморфными белками-мишенями, например, полиморфными белками-мишенями, которые идентифицируют микробиоту.

[0075] Относительная численность одной или более бактерий, таких как *S. aureus*, можно измерить в образце от субъекта. Относительная численность может относиться к всеобщности или редкости организма по сравнению с другими организмами в определенном месте или сообществе. Например, относительную численность можно определить с помощью общего измерения присутствия конкретного организма по сравнению с общим присутствием организмов в образце.

[0076] Относительную численность бактерий можно измерить прямо или косвенно. Прямые измерения могут включать в себя методики на основании культуры. Косвенные измерения могут включать в себя сравнение распространенности молекулярного индикатора идентичности, такого как последовательности гена рибосомной РНК (рРНК), специфичного для организма или группы организмов, по отношению к общему образцу.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления относительную численность микробиоты, такой как *S. aureus* и/или любого типа бактерий, в коже индивидуального субъекта можно рассчитать путем измерения доли одной или более конкретных бактерий в образце от индивидуума для получения профиля микробиоты субъекта. Относительную численность можно получить из общей численности бактерий, присутствующих в образце. Общая численность может относиться к общему количеству бактерий в образце. Профиль микробиоты может относиться к представлению, например графику, относительной численности одной или более микробиоты у субъекта или в образце кожи субъекта.

Наборы

[0078] Раскрытые композиции могут быть предоставлены как компонент набора. Очищенные жизнеспособные бактерии могут быть представлены в среде для выращивания, в лиофилизированной форме или в виде замороженных клеток. Таким образом, набор может включать в себя контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество очищенных жизнеспособных бактерий и дополнительное терапевтическое средство для лечения состояния, ассоциированного с дисбиозом кожи.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления набор может включать в себя компоненты, необходимые для производства фармацевтической композиции, такие как один контейнер, содержащий бактерии, и один контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый носитель для суспендирования этих бактерий. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой, например, забуференный физиологический раствор или раствор сахарозы. Согласно другим вариантам осуществления набор может включать в себя контейнер, содержащий бактерии, и второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый носитель, и устройство, такое как без ограничения шприц, для измерения фармацевтически приемлемого носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления набор включает в себя устройство, такое как без ограничения распылительная насадка или повязка, для местного нанесения бактерий после их суспендирования в фармацевтически приемлемом носителе.

[0080] Необязательно, такой набор включает в себя дополнительные компоненты, включая в себя упаковку, инструкции и различные другие реагенты, такие как

дополнительные буферы или другие терапевтические ингредиенты. Набор может включать в себя контейнер и этикетку или листок-вкладыш в упаковку на контейнере или связанный с ним. Подходящие контейнеры могут включать в себя, например, бутылки, флаконы, пробирки и т.д. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать композицию, включающую в себя бактерии, эффективную для лечения атопического дерматита. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнер может иметь стерильный порт доступа. Например, контейнер может представлять собой пакет с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, пробиваемой с помощью иглы для подкожных инъекций.

[0081] На этикетке или листке-вкладыше в упаковку указано, что композицию можно использовать для лечения конкретного состояния, такого как атопический дерматит. Этикетка или листок-вкладыш в упаковку, как правило, содержат инструкции по применению. Листок-вкладыш в упаковку, как правило, включает в себя инструкции, обычно включаемые в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях относительно использования таких терапевтических продуктов. Неограничивающие примеры инструкций включают в себя информацию о количестве фармацевтически приемлемого носителя для добавления во флакон, содержащий бактерии, инструкции по суспендированию бактерий в фармацевтически приемлемом носителе и инструкции по местному нанесению на кожу. Нанесение может представлять собой распыление на кожу, нанесение тампоном на кожу или нанесение суспензии на повязку для нанесения на кожу.

[0082] Следующие ниже примеры представлены для более ясной иллюстрации принципа и практики вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, специалистам в настоящей области техники и не должны толковаться как ограничение объема любых заявленных вариантов осуществления. Если не указано иное, все части и проценты представляют собой части и проценты по массе.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Пероральная фармацевтическая композиция для лечения атопического дерматита.

[0083] Разработана фармацевтическая композиция для лечения атопического дерматита, включая в себя штамм *Roseomonas mucosa*, как описано в настоящем документе, в пероральной лекарственной форме капсулы.

Пример 2: Ректальная фармацевтическая композиция для лечения атопического дерматита.

[0084] Разработана фармацевтическая композиция для лечения атопического дерматита, включая в себя штамм *Roseomonas mucosa*, как описано в настоящем документе, в ректальной лекарственной форме суппозитория.

Пример 3: Виды комбинированной терапии в модели атопического дерматита на мышах.

[0085] MC903, аналог витамина D, при нанесении на уши мышей вызывает АД-подобный дерматит. Для профилактических исследований 10^7 КОЕ грамотрицательных бактерий суспендируют в стерильном PBS и капают на уши мыши в объеме 10 мкл. Инокуляции начинают за два дня до MC903 и продолжают в течение всего воздействия MC903. MC903 наносят первым, этанолу давали возможность испариться в течение 2-5 минут перед размещением бактериальных изолятов. Толщину ушей измеряют на 14 день. Половину мышей подвергают совместной инокуляции *S. aureus*, 10^6 КОЕ штамма SAAS9 *S. aureus*, который капают в ухо непосредственно перед инокуляцией грамотрицательного изолята. Исследования лечения проводят, подвергая мышей воздействию MC903 ежедневно в течение 14 дней и инокулируя штаммы 10^7 КОЕ, представленные в графе «Средство 1» (см. таблицу 2), на 13-15 дни. Средства 2 и 3 также вводят на 13-15 дни. Толщину уха измеряют и делают фотографии на 21 день. Анализ сывороточного общего IgE: сыворотку собирают на 14 день MC903. Сыворотку собирают на 14 день лечения MC903 и определяют общий IgE. Бактериальные штаммы происходят от донора, где субъект-донор является донором-человеком, не страдающим атопическим дерматитом.

Таблица 2. Виды комбинированной терапии.

Состояние	Средство 1	Путь для средства 1	Средство 2	Путь для средства 2	Средство 3	Путь для средства 3
1	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Отсутствует		Отсутствует	
2	Отсутствует		Циклоспорин	Местный	Отсутствует	
3	Отсутствует		Отсутствует		Дезонид	Местный
4	Отсутствует		Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный

5	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
6	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
7	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный				
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
11	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный
12	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Отсутствует		Отсутствует	
13	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
14	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
15	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный
16	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Отсутствует		Отсутствует	
17	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
18	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный

19	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный
20	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Отсутствует		Отсутствует	
21	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
22	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
23	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный
24	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Отсутствует		Отсутствует	
25	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
26	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
27	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный
28	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Отсутствует		Отсутствует	
29	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
30	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный

31	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный
32	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Отсутствует		Отсутствует	
33	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
34	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
35	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный
36	<i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Отсутствует		Отсутствует	
37	<i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Отсутствует	
38	<i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
39	<i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Отсутствует		Дезонид	Местный

Пример 4: Культивирование грамотрицательных бактерий от здоровых доноров для оценки ингибирования роста *S. aureus*

[0086] Избыточный рост и инфицирование *S. aureus* является как влияющим фактором, так и следствием иммунного дисбаланса и плохой барьерной функции, характерных для атопического дерматита. Множественные изоляты *S. aureus* выращивают в присутствии супернатанта из культур бактерий здоровых добровольцев (HV) или бактерий, полученных из очага поражения кожи субъекта, характеризующегося наличием следующего: атопический дерматит, экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных

поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне. Оценивают рост *S. aureus*.

[0087] Совместную инокуляцию культивируемых бактерий, происходящих от HV, или бактерий, полученных от субъекта, характеризующегося наличием заболевания, ассоциированного с дисбиозом кожи, с *S. aureus* приводят в контакт с ушами мыши, и регистрируют бактериальную массу *S. aureus*. Также оценивают содержание липидного метаболита лизофосфатидилхолина (LPC). Оценивают бактерии, происходящие от HV, указанные в таблице 3.

Таблица 3. Состояния.

Состояние	Средства
1	<i>Физиологический раствор</i>
2	<i>Roseomonas mucosa</i>
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4	<i>Staphylococcus epidermis</i>
5	<i>Staphylococcus hominis</i>
6	<i>Staphylococcus cohnii</i>
7	<i>Propionibacterium acnes</i>
8	<i>Moraxella osloensis</i>
9	<i>Roseomonas mucosa, Pseudomonas aeruginosa</i>
10	<i>Roseomonas mucosa, Staphylococcus epidermis</i>
11	<i>Roseomonas mucosa, Staphylococcus hominis</i>
12	<i>Roseomonas mucosa, Staphylococcus cohnii</i>
13	<i>Roseomonas mucosa, Propionibacterium acnes</i>
14	<i>Roseomonas mucosa, Moraxella osloensis</i>
15	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus epidermis</i>
16	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus hominis</i>
17	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus cohnii</i>
18	<i>Pseudomonas aeruginosa, Propionibacterium acnes</i>
19	<i>Pseudomonas aeruginosa, Moraxella osloensis</i>
20	<i>Moraxella osloensis, Staphylococcus epidermis</i>
21	<i>Moraxella osloensis, Staphylococcus hominis</i>

22	<i>Moraxella osloensis, Staphylococcus cohnii</i>
23	<i>Moraxella osloensis, Propionibacterium acnes</i>

Пример 5: Культивирование грамотрицательных бактерий от здоровых доноров для индукции врожденного иммунитета у людей

[0088] Для измерения *in vivo* кожной иммунной реактивности человека к описанным в настоящем документе бактериям первичные кератиноциты (КС), полученные из крайней плоти человека, инфицируют изолятами живых здоровых бактерий, полученных от добровольцев, или бактерий, полученных из очага поражения кожи субъекта, страдающего следующим: атопический дерматит, экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, чесотка Бенне, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне. Через 20-24 часа после заражения КС, подвергшиеся воздействию HV-бактерий, проверяют скринингу в отношении относительного увеличения по сравнению с теми, которые подвергаются воздействию бактерий, происходящих от субъекта с заболеванием, ассоциированным с дисбиозом кожи, в отношении увеличения содержания мРНК для дефенсина $\beta 4A$, CYP27b1 (витамин D превращающий фермент), рецептора витамина D (VDR) и антимикробного пептида кателицидина. Оценивают бактерии, происходящие от HV, указанные в таблице 3.

Пример 6: Культивирование грамотрицательных бактерий от здоровых доноров для оценки барьерной функции у мышей

[0089] Потеря барьерной функции при AD вызывает сухость и зуд кожи из-за трансэпидермальной потери воды (TEWL) и кожной сенсibilизации к антигенам. Для подгруппы субъектов этот дефект барьера связан с дисфункцией белка плотных соединений филаггрина. Изоляты живых бактерий, происходящих от HV, или бактерий, полученных из очага поражения кожи субъекта, страдающего атопическим дерматитом, местно наносят на уши здоровых мышей, которые впоследствии оценивают на повышенные уровни транскрипции филаггрина, изменение толщины уха и TWEL. Оценивают бактерии, происходящие от HV, указанные в таблице 3.

Пример 7: Культивирование грамотрицательных бактерий от здоровых доноров для оценки результатов на модели атопического дерматита на мышах

[0090] MC903, аналог витамина D, при нанесении на уши мышей вызывает AD-подобный дерматит. Изоляты живых бактерий, происходящих от HV, или бактерий,

полученных от субъекта, страдающего атопическим дерматитом, местно наносят на уши здоровых мышей перед введением MC903. Толщину уха, индукцию сывороточного IgE, содержания мРНК (филаггрина, дефенсина $\beta 4A$, CYP27b1, VDR и кателицидина) сравнивают до и после введения MC903. Оценивают бактерии, происходящие от HV, указанные в таблице 3.

Пример 8: Создание и характеристика фармацевтического состава *R. mucosa* от здоровых добровольцев.

[0091] Три изолята *R. mucosa* от 3 здоровых добровольцев (HV) выращивают в минимальной среде (бульон R2A, Teknova; или забуференный солевой раствор Хэнкса, HBSS, Gibco) в течение 24-48 часов. Изоляты выбирают на основе их способности подавлять рост *S. aureus*, активировать пути витамина D в кератиноцитах человека и улучшать результаты в моделях AD на мышах. Изоляты обозначаются как RM-A, RM-B и RM-C. Геномное секвенирование выполняют для всех штаммов, чтобы убедиться в отсутствии передающихся, клинически значимых генов устойчивости к антибиотикам. Бактериальные клетки промывают 3 раза в PBS (Gibco) и ресуспендируют в 10-15% сахарозе в воде до концентрации 10^9 КОЕ/мл. Серийные разведения выполняют в 10-15% сахарозе для получения исходных растворов 10^4 , 10^5 и 10^6 КОЕ/мл. Аликвоты разведенных бактериальных образцов помещают на агар R2A (Remel) и инкубируют при 32°C в течение 48-72 часов для подсчета концентрации КОЕ перед лиофилизацией. 800 мкл (для взрослых) или 1,5 мл (для детей) бактериального раствора перед лиофилизацией замораживают в ампулах из желтого стекла объемом 1,5 мл (Wheaton; для взрослых) или в 3-миллилитровой автономной системе распыления (Discount Vials; для детей) (Labconco). Флаконы/распылители запечатывают, маркируют и хранят при -70°C до выдачи пациентам.

[0092] Геномы из трех изолятов *R. mucosa* содержат области последовательности, специфические для каждого из трех изолятов, как показано в таблице 4 (основания, специфические для каждого штамма, выделены жирным шрифтом и подчеркнуты).

Таблица 4.

Штамм	Нуклеиновая кислота	SEQ ID NO:
RM-A	CGGCGGCGGACAGCCCCTCCAC <u>CCC</u> ATCCTCGCCGAGCCCGATGATGCTAA	1
RM-B	CGGCGGCGGACAGCCCCTCCACT <u>TCC</u> ACCTCGCCGAGCCCGATGATGCTAA	2
RM-C	CGGCGGCGGACAGCCCCTCCAC <u>CCC</u> GTCCTCGCCGAGCCCGATGATGCTAA	3

[0093] Праймеры, предназначенные для амплификации области, в которой идентифицирована штамм-специфическая вариация. Для проведения анализа для обнаружения каждого штамма используют специальные набор и протокол Custom TaqMan® SNP Genotyping Assays, Non-human, SM. Вкратце, ДНК из каждого изолята подвергают ПЦР, в которой праймерами являлись SEQ ID NO: 4 (CACCGGACAGCAGGCT) и SEQ ID NO: 5 (GCGGTGGCTTAGCATCATC). Продукты амплификации подвергают аллельному дискриминантному анализу. В первом сравнении используют следующие репортеры: SEQ ID NO: 6 (CACCCCATCCTCG) и SEQ ID NO: 7 (CACCCCGTCCTCG). Это A/G аллельный дискриминантный анализ. Во втором сравнении используют следующие репортеры: SEQ ID NO: 8 (CCCTCCACCCATCCT) и SEQ ID NO: 9 (CCCTCCACTCCATCCT). Это T/C аллельный дискриминантный анализ.

Пример 9: Модель атопического дерматита, индуцированного МС903, у мышей

[0094] Самцов мышей Balb/c подвергали модели индукции атопического дерматита. МС903 растворяют в 100% этаноле и местно наносят на уши мышей (2 и 4 нмоль в 25 мкл на ухо) в течение 14 дней. Контрольную группу обрабатывают только этанолом. Постепенное появление очагов поражения в ухе у мышей отслеживают путем оценки толщины уха, появления шрамов и покраснения. Через день в течение жизни проводят наблюдения с 5 по 15 день, а производят забор ушей на 15 день для гистопатологической оценки заболевания. Путь введения - через желудочный зонд два раза в день. Субъекты разделены, как показано ниже в таблице 5.

Таблица 5.

Группа	Доза	Популяция
	(мг/кг)	N
1. Контроль, без лечения (необязательный)	0	10
2. Несущая среда	0	10
3. МС903, доза 1	2 нмоль	10
4. МС903, доза 2	4 нмоль	10
5. МС903, доза 1+ положительный контроль (крем Клобетазол, 0,05%)	62,5 мг/день	10

6. Положительный контроль (крем Клобетазол, 0,05%)	62,5 мг/день	10
---	--------------	----

[0095] Период акклиматизации перед началом лечения составляет по меньшей мере пять дней. Массу тела измеряют перед началом индукции модели, а затем перед каждым введением дозы. Исходную толщину уха измеряют цифровым штангенциркулем, и животных рандомизируют в разные группы лечения. С 5 по 15 день проводят оценку толщины уха, оценку эритемы и отшелушивания кожи в баллах. На 15 день у всех животных собирают правое ухо и фиксируют в 10% NBF для гистопатологической оценки. Левое ухо собирают и быстро замораживают для будущего анализа генов или цитокинов. Также собирают селезенку и лимфатические узлы. Сыворотку при умерщвлении собирают и хранят для анализа потенциальных антител IgE. Выполняют окрашивание H&E правого уха (одно предметное стекло/животное), гистологическую оценку толщины эпидермиса выполняют с помощью системы Image-Pro. Субъектам вводят монотерапию и комбинированную терапию, как описано в примере 3, таблица 2.

Пример 10: Модель псориаза, индуцированного имиквимодом (IMQ), у мышей

[0096] Самцов мышей Balb-c исследуют в модели псориаза. Животные получают 62,5 мг 5% крема IMQ местно на кожу спины (в качестве альтернативы это выполняют с использованием ушей) один раз в день с 1 по 11 день. IMQ вызывает постепенное индуцирование псориазоподобных очагов поражения на коже у мышей, о чем свидетельствует увеличение толщины, появление рубцов и покраснений. Ежедневные наблюдения при жизни проводят со 2 по 12 день, а кожу спины собирают на 12 день для возможной гистопатологической оценки заболевания. Режим введения доз следует начинать за 3 дня до первого применения IMQ в день -3. Введение осуществляют ежедневно путем местного введения. Субъектов разделяют, как показано ниже в таблице 6.

Таблица 6.

Система испытания:	Группа	Доза	Популяция
		(мг/кг)	N
	1. Контроль, без лечения (необязательный)	0	10
	2. IMQ + несущая среда	0	10
	3. IMQ + TI, 1	Низкая доза	10

	4. IMQ + TI, 2	Увеличенная доза	10
	5. IMQ + положительный контроль (крем Клобетазол, 0,05%)	62,5 мг/день	10

[0097] Субъектам предоставляют период акклиматизации в течение по меньшей мере 5 дней перед началом лечения. Массу тела измеряют один раз перед началом применения IMQ, а затем перед каждым введением дозы. В день 0 исходную толщину кожи спины измеряют цифровым штангенциркулем, и животных рандомизируют в разные группы лечения. Со 2-го по 12-й день проводят ежедневную оценку толщины кожи спины, оценку эритемы кожи в баллах и оценку отшелушивания кожи в баллах. Образцы кожи брали у всех животных при умерщвлении и проводили анализ на IL13, TNF α , MIP-1 α , G-CSF и IL-17 (5plex) с использованием набора Bio-Rad. Процедуры при умерщвлении: на 12 день у всех животных собирают кожу спины и фиксируют в 10% NBF для гистопатологической оценки. При необходимости образцы кожи мгновенно замораживают для анализа цитокинов. Собирают плазму/сыворотку крови при умерщвлении. Выполняют окрашивание H&E кожи спины и/или срезов уха (одно предметное стекло/животное). Выполняют определение показателя толщины эпидермиса, паракератоза, акантоза и воспалительного инфильтрата, а также определяют комплексный показатель. Субъектам вводят монотерапию и комбинированную терапию, как описано в примере 3, таблица 2.

[0098] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут очевидны специалистам в настоящей области техники, не отклоняясь от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем документе, можно использовать при практическом применении настоящего изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что способы и структуры в рамках этой формулы изобретения и их эквиваленты охвачены ею.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, предусматривающий следующее:

а) получение по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий, происходящих из кожи донора; и

б) местное введение по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий нуждающемуся в этом субъекту, причем по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий присутствует в количестве, достаточном для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенье, псориаз, витилиго, розацеа или акне.

2. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное увеличение содержания мРНК дефенсина $\beta 4A$, CYP27b1, рецептора витамина D, кателицидина или филагтрина в культивируемых первичных кератиноцитах, полученных из крайней плоти человека, в пределах 24 часов после инфицирования по сравнению с тем же типом вида грамотрицательных бактерий от субъекта с кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом.

3. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное снижение роста *Staphylococcus aureus* в пределах 24 часов после коинфицирования в ухе мыши по меньшей мере одним видом грамотрицательных бактерий с тем же типом вида грамотрицательных бактерий от субъекта с кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом.

4. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное увеличение содержания лизофосфатидилхолина в пределах 24 часов после коинфицирования в ухе мыши по меньшей мере одним видом грамотрицательных бактерий с тем же типом вида грамотрицательных бактерий от субъекта с кожным состоянием, ассоциированным с дисбиозом.

5. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий содержит по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 различных штаммов грамотрицательных бактерий.

6. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц.

7. Способ по п. 1, дополнительно предусматривающий введение по меньшей мере одного штамма грамположительных бактерий, происходящего от донора, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом.

8. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий является жизнеспособным.

9. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий является очищенным.

10. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий является выделенным.

11. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий выделяют из области кожи донора, на которой отсутствует очаг поражения кожи.

12. Способ по п. 1, при котором у донора отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом кожи.

13. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю.

14. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий вводят субъекту через день в течение недели.

15. Способ по п. 1, при котором по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий вводят субъекту один раз в день.

16. Способ по п. 1, при котором субъект является взрослым.
17. Способ по п. 1, при котором субъект является ребенком.
18. Способ по п. 1, при котором субъект является младенцем.
19. Способ лечения псориаза, предусматривающий следующее: введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa*, присутствующий в количестве, достаточном для лечения псориаза, нуждающемуся в этом субъекту.
20. Способ по п. 19, при котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.
21. Способ по п. 19, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным.
22. Способ по п. 19, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным.
23. Способ по п. 19, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным.
24. Способ по п. 19, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц.
25. Способ по п. 19, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта.
26. Способ по п. 19, при котором фармацевтическую композицию вводят местно.
27. Способ по п. 19, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю.

28. Способ по п. 19, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели.

29. Способ по п. 19, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день.

30. Способ по п. 19, при котором субъект является взрослым.

31. Способ по п. 19, при котором субъект является ребенком.

32. Способ по п. 19, при котором субъект является младенцем.

33. Способ по п. 19, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* происходит из кожи донора.

34. Способ по п. 33, при котором у донора отсутствует псориаз.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 19-34, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3.

37. Способ лечения розацеа, предусматривающий следующее: введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa*, присутствующий в количестве, достаточном для лечения розацеа, нуждающемуся в этом субъекту.

38. Способ по п. 37, при котором фармацевтическую композицию вводят местно.

39. Способ по п. 37, при котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

40. Способ по п. 37, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным.

41. Способ по п. 37, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным.

42. Способ по п. 37, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным.

43. Способ по п. 37, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц.

44. Способ по п. 37, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта.

45. Способ по п. 37, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю.

46. Способ по п. 37, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели.

47. Способ по п. 37, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день.

48. Способ по п. 37, при котором субъект является взрослым.

49. Способ по п. 37, при котором субъект является ребенком.

50. Способ по п. 37, при котором субъект является младенцем.

51. Способ по п. 37, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* происходит из кожи донора.

52. Способ по п. 51, при котором у донора отсутствует розацеа.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 37-52, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

54. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3.

55. Способ лечения акне, предусматривающий следующее: введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствующий в количестве, достаточном для лечения акне, нуждающемуся в этом субъекту.

56. Способ по п. 55, при котором фармацевтическую композицию вводят местно.

57. Способ по п. 55, при котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

58. Способ по п. 55, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным.

59. Способ по п. 55, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным.

60. Способ по п. 55, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным.

61. Способ по п. 55, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц.

62. Способ по п. 55, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта.

63. Способ по п. 55, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю.

64. Способ по п. 55, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели.

65. Способ по п. 55, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день.

66. Способ по п. 55, при котором субъект является взрослым.

67. Способ по п. 55, при котором субъект является ребенком.

68. Способ по п. 55, при котором субъект является младенцем.

69. Способ по п. 55, при котором по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* происходящих из кожи донора.

70. Способ по п. 69, при котором у донора отсутствует розацеа.

71. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 55-70, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

72. Фармацевтическая композиция по п. 71, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3.

73. Способ лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, предусматривающий следующее:

а) получение по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий, выделенного из кожи первого донора;

б) получение по меньшей мере одного вида грамположительных бактерий, выделенного из кожи второго донора; и

с) местное введение по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий и по меньшей мере одного вида грамположительных бактерий нуждающемуся в этом субъекту, причем по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один вид грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом.

74. Способ по п. 73, при котором кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой следующее: дерматит, экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, чесотка Бенье, псориаз, витилиго, розацеа или акне.

75. Способ по п. 73, при котором кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой атопический дерматит.

76. Фармацевтическая композиция, содержащая следующее: смесь живых бактерий, причем смесь содержит:

а) по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий, происходящий от первого донора, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом; и

б) по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий, происходящий от второго донора, у которого отсутствует кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, причем по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом у нуждающегося в этом субъекта, и причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для местного применения.

77. Фармацевтическая композиция по п. 76, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

78. Фармацевтическая композиция по п. 76, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, чесотка Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне.

79. Фармацевтическая композиция по п. 76, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой атопический дерматит.

80. Фармацевтическая композиция по п. 76, в которой по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий относится к роду *Pseudomonas*, *Pantoea*, *Moraxella*, *Roseomonas* или *Vitreoscilla*.

81. Фармацевтическая композиция по п. 76, в которой по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий представляет собой *Roseomonas mucosa*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Moraxella osloensis*.

82. Фармацевтическая композиция по п. 76, в которой по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий относится к роду *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacteriae* или *Propionibacterii*.

83. Фармацевтическая композиция по п. 76, в которой по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий представляет собой *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus cohnii* или *Staphylococcus hominis*.

84. Фармацевтическая композиция по п. 76, в которой по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий выделяют из области кожи донора, на которой отсутствует очаг поражения кожи.

85. Фармацевтическая композиция по п. 76, в которой по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий выделяют из области кожи донора, на которой отсутствует очаг поражения кожи.

86. Фармацевтическая композиция по п. 81, в которой *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным.

87. Фармацевтическая композиция по п. 81, в которой *Roseomonas mucosa* является очищенным.

88. Фармацевтическая композиция по п. 81, в которой *Roseomonas mucosa* является выделенным.

89. Фармацевтическая композиция по п. 81, в которой *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц.

90. Фармацевтическая композиция по п. 81, в которой *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта.

91. Способ лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом, предусматривающий следующее: введение фармацевтической композиции по любому из пп. 76 - 90 нуждающемуся в этом субъекту для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом.

92. Способ по п. 91, при котором кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой следующее: экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, монетовидная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне.

93. Способ по п. 91, при котором кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой атопический дерматит.

94. Способ по п. 91, при котором фармацевтическую композицию вводят местно.

95. Способ по п. 91, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю.

96. Способ по п. 91, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели.

97. Способ по п. 91, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день.

98. Способ по п. 91, при котором субъект является взрослым.

99. Способ по п. 91, при котором субъект является ребенком.

100. Способ по п. 91, при котором субъект является младенцем.

101. Фармацевтическая композиция, содержащая следующее: по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa*, присутствующий в количестве, достаточном для лечения кожного состояния, ассоциированного с дисбиозом у нуждающегося в этом субъекта, при котором фармацевтическая композиция находится в пероральной или ректальной лекарственной форме.

102. Фармацевтическая композиция по п. 101, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой розацеа или псориаз.

103. Фармацевтическая композиция по п. 101, причем кожное состояние, ассоциированное с дисбиозом, представляет собой атопический дерматит.

104. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является жизнеспособным.

105. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является очищенным.

106. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* является выделенным.

107. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта.

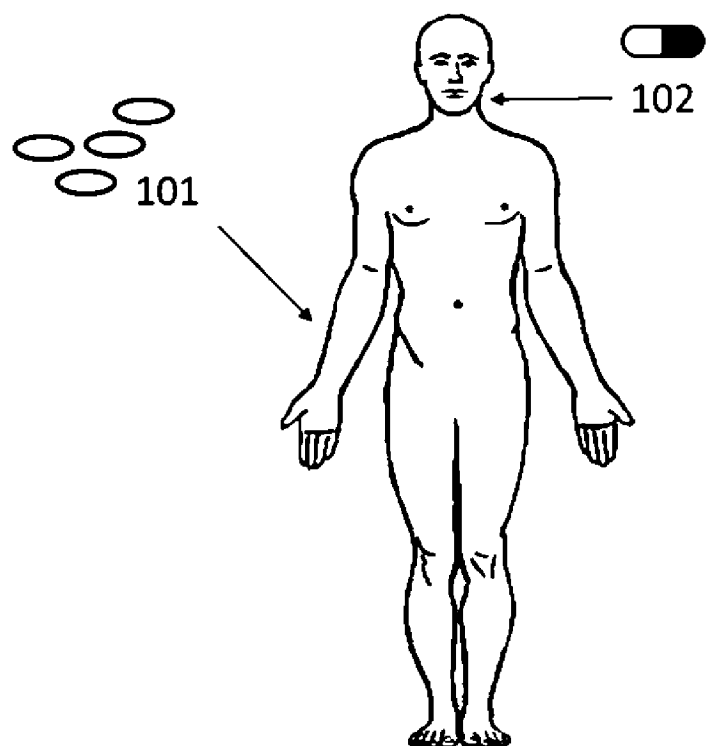
108. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

109. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, достаточном для снижения количества *Staphylococcus aureus* у субъекта.

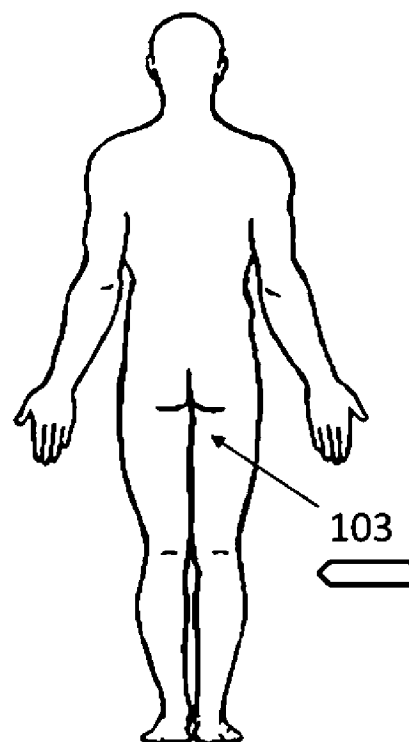
110. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* присутствует в количестве, составляющем 10^2 - 10^{12} колониеобразующих единиц.

111. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой *Roseomonas mucosa* является выделенным из кожи донора.

112. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой *Roseomonas mucosa* выделяют из области кожи донора, на которой отсутствует очаг поражения кожи.



ФИГУРА 1А



ФИГУРА 1В