

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092554** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.04.12

(51) Int. Cl. *A61K 35/56* (2015.01)  
*A61K 35/74* (2015.01)  
*A61K 38/20* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.05.02

---

**(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

(31) 62/670,341; 62/703,737

(72) Изобретатель:  
Вагнер Пол (US)

(32) 2018.05.11; 2018.07.26

(33) US

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

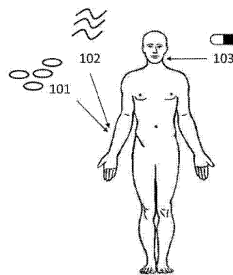
(86) PCT/US2019/030444

(87) WO 2019/217203 2019.11.14

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

---

(57) В настоящем документе описаны способы и композиции для лечения связанных с дисбиозом кожных заболеваний. Дополнительно в настоящем документе описано применение метаболитов для лечения нарушения регуляции микробиоты у субъекта. Такие метаболиты могут быть произведены микроорганизмами, присутствующими в большем количестве в коже здоровых субъектов по сравнению с кожей субъекта, у которого имеется дисбиоз кожи. Кроме того, представленные в настоящем документе композиции и способы описывают применение метаболитов как часть комбинированного способа лечения.



**A1**

**202092554**

**202092554**

**A1**

# **КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Ссылка**

[01] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/670341, поданной 11 мая 2018 г., и предварительной заявкой на патент США № 62/703737, поданной 26 июля 2018 г., обе из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

### **Перечень последовательностей**

[02] 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 22 апреля 2019 г., называется 53654-704\_601\_SL.txt и характеризуется размером 2122 байта.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[03] Дисбиоз микробиома кожи связан с множеством заболеваний, 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. Разрастание и инфекция *Staphylococcus aureus* представляют собой факторы и последствия иммунного дисбаланса и плохой барьерной функции. Лечение антибиотиками, замедляющее рост *S. aureus*, может улучшить симптомы атопического дерматита, но часто не может нормализовать основную патологию. Таким образом, существует потребность в улучшенных способах лечения связанных с дисбиозом кожных заболеваний.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

[04] В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: метаболит, причем метаболит присутствует в количестве, достаточном для уменьшения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта, и причем метаболит производится из видов грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, по сравнению с численностью видов в коже

субъекта, у которого имеется дисбиоз кожи; и фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем субъект страдает атопическим дерматитом, розацеа или псориазом. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой липид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой пептид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых пептид включает Tyr-Leu-Arg. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой сахар. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых сахар включает мальтопентаозу. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой нуклеотид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, содержащие множество различных метаболитов, производимых одним и тем же или разными видами грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже от субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью видов в коже от субъекта, у которого имеется атопический дерматит. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем лекарственная форма для местного применения

представляет собой жидкость, крем, гель или пену. В настоящем документе предложены способы лечения дисбиоза кожи, предусматривающие: введение нуждающемуся в этом субъекту представленной в настоящем документе фармацевтической композиции. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления. 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 представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.

**[05]** В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: метаболит, причем метаболит присутствует в количестве, достаточном для уменьшения атопического дерматита у нуждающегося в этом субъекта, и причем метаболит производится из видов грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит; и фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в

которых виды граммотрицательных бактерий включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды граммотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой липид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой пептид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых пептид включает Тур-Leu-Arg. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой сахар. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых сахар включает мальтопентаозу. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой нуклеотид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, содержащие множество различных метаболитов, производимых одним и тем же или разными видами граммотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену. В настоящем документе представлены способы лечения атопического дерматита, предусматривающие: введение нуждающемуся в этом субъекту представленной в настоящем документе фармацевтической композиции. Кроме того, в настоящем документе

представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления. 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 представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.

**[06]** В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие: первое терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство представляет собой метаболит, причем метаболит производится из видов грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется дисбиоз кожи; и второе терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство присутствует в количестве для усиления действия второго терапевтического средства при лечении дисбиоза кожи. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в

настоящем документе представлены композиции, в которых виды граммотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем у субъекта имеется атопический дерматит, розацеа или псориаз. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой липид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой пептид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых пептид включает Tyr-Leu-Arg. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой сахар. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых сахар включает мальтопентаозу. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой нуклеотид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, содержащие множество различных метаболитов, производимых одним и тем же или разными видами граммотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых второе терапевтическое средство представляет собой микроорганизм, ингибитор кальциневрина, антитело, небольшую молекулу или стероид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых микроорганизм представляет собой вид граммотрицательных бактерий. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды граммотрицательных бактерий включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в

которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии присутствуют в количестве от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену. В настоящем документе предложены способы лечения дисбиоза кожи, предусматривающие: введение нуждающемуся в этом субъекту представленной в настоящем документе фармацевтической композиции. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления. 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 представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции,



в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.

[07] В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: первое терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство представляет собой метаболит, причем метаболит производится из видов грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит; и второе терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство присутствует в количестве, усиливающем действие второго терапевтического средства при лечении атопического дерматита. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой липид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой пептид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых пептид включает Тир-Leu-Arg. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой сахар. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых сахар включает мальтопентаозу. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой нуклеотид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции,

содержащие множество различных метаболитов, производимых одним и тем же или разными видами грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых второе терапевтическое средство представляет собой микроорганизм, ингибитор кальциневрина, антитело, небольшую молекулу или стероид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых микроорганизм представляет собой вид грамотрицательных бактерий. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии присутствуют в количестве от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену. В настоящем документе представлены способы лечения атопического дерматита, предусматривающие: введение нуждающемуся в этом субъекту представленной в настоящем документе фармацевтической композиции. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления. 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 представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок.

Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.

**[08]** В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: метаболит, причем метаболит присутствует в количестве, достаточном для уменьшения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта, и причем метаболит производится из видов *Roseomonas* или видов *Pseudomonas*, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется дисбиоз кожи; и второе терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство присутствует в количестве для усиления действия второго терапевтического средства при лечении дисбиоза кожи. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых вид *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых вид *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем субъект страдает атопическим дерматитом, розацеа или псориазом. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболоната или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой липид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1,

фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой пептид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых пептид включает Tyr-Leu-Arg. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой сахар. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых сахар включает мальтопентаозу. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой нуклеотид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых второе терапевтическое средство представляет собой микроорганизм, ингибитор кальциневрина, антитело, небольшую молекулу или стероид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых микроорганизм представляет собой грамотрицательную бактерию. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии присутствуют в количестве от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену. В настоящем документе представлены способы лечения дисбиоза кожи, предусматривающие: введение нуждающемуся в этом субъекту представленной в настоящем документе фармацевтической композиции. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых у субъекта имеется атопический дерматит, розацеа или псориаз. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления. 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 представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.

[09] В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: метаболит, причем метаболит присутствует в количестве, достаточном для уменьшения атопического дерматита у нуждающегося в этом субъекта, и причем метаболит производится из видов *Roseomonas* или видов *Pseudomonas*, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью данных видов в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит; и второе терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство присутствует в количестве для усиления действия второго терапевтического средства при лечении дисбиоза кожи. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых вид *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых вид *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой

кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой липид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36: 2 или 8-кетопальмитиновую кислоту. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой пептид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых пептид включает Туг-Leu-Arg. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой сахар. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых сахар включает мальтопентаозу. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой нуклеотид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых второе терапевтическое средство представляет собой микроорганизм, ингибитор кальциневрина, антитело, небольшую молекулу или стероид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых микроорганизм представляет собой грамотрицательные бактерии. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии присутствуют в количестве от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену. В настоящем документе представлены способы лечения атопического дерматита, предусматривающие: введение нуждающемуся в этом субъекту представленной в настоящем документе

фармацевтической композиции. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.

**[010]** В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: первое терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство представляет собой метаболит, причем метаболит производится из видов *Roseomonas* или видов *Pseudomonas*, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует дисбиоза кожи, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется дисбиоза кожи; и второе терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство присутствует в количестве для усиления действия второго терапевтического средства при лечении дисбиоза кожи. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых вид *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых вид *Pseudomonas* представляет собой

*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых у субъекта имеется атопический дерматит, розацеа или псориаз. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой липид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой пептид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых пептид включает Tyr-Leu-Arg. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой сахар. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых сахар включает мальтопентаозу. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой нуклеотид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых второе терапевтическое средство представляет собой микроорганизм, ингибитор кальциневрина, антитело, небольшую молекулу или стероид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых микроорганизм представляет собой грамотрицательную бактерию. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии присутствуют в количестве от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения. Кроме



того, в настоящем документе представлены композиции, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену. В настоящем документе представлены способы лечения атопического дерматита, предусматривающие: введение нуждающемуся в этом субъекту представленной в настоящем документе фармацевтической композиции. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления. Кроме того, в настоящем документе представлены 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 представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.

**[011]** В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: первое терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство представляет собой метаболит, причем метаболит производится из видов *Roseomonas* или видов *Pseudomonas*, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью этого вида в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит; и второе терапевтическое средство, причем

первое терапевтическое средство присутствует в количестве, усиливающем действие второго терапевтического средства при лечении атопического дерматита. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых вид *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых вид *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой липид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой пептид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых пептид включает Tyr-Leu-Arg. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой сахар. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых сахар включает мальтопентаозу. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых метаболит представляет собой нуклеотид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых второе терапевтическое средство представляет собой микроорганизм, ингибитор кальциневрина, антитело, небольшую молекулу или стероид. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых микроорганизм представляет собой грамотрицательную бактерию. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии включают бактерии рода *Roseomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых грамотрицательные бактерии

присутствуют в количестве от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену. В настоящем документе представлены способы лечения атопического дерматита, предусматривающие: введение нуждающемуся в этом субъекту представленной в настоящем документе фармацевтической композиции. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления. 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 представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C. Кроме того, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.

#### **Краткое описание графических материалов**

[012] На **фиг. 1А** изображен способ введения бактерий посредством местного введения или перорального введения, а также метаболитов посредством местного введения.

[013] На **фиг. 1В** изображен способ введения бактерий посредством ректального введения.

### **Подробное описание настоящего изобретения**

[014] В настоящем документе представлены композиции и способы лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания путем введения метаболита, производимого бактериями, от субъекта, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание. Композиции и способы могут дополнительно включать дополнительное терапевтическое средство для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, причем присутствие метаболита усиливает терапевтический эффект дополнительного терапевтического средства. В настоящем документе описаны (1) микроорганизмы для лечения связанных с дисбиозом кожных заболеваний; (2) метаболиты для лечения связанных с дисбиозом кожных заболеваний; (3) комбинированные способы лечения; (4) терапевтические применения; (5) лекарственные формы и (6) схемы введения.

[015] В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: метаболит, который в большей степени производится бактериями у субъекта, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание, по сравнению с производством метаболита бактериями у субъекта, у которого имеется связанное с дисбиозом кожи заболевание; смесь живых бактерий, причем смесь включает в себя: по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий, полученный от первого донора, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание; и, необязательно, по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий, полученный от второго донора, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание, причем по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий и, необязательно, по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, и причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для местного применения. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, причем связанное с дисбиозом кожное заболевание представляет собой экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, чесотку Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический

дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий принадлежит к роду *Pseudomonas*, *Pantoea*, *Moraxella*, *Roseomonas* или *Vitreoscilla*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий представляет собой *Roseomonas mucosa*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Moraxella osloensis*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий принадлежит к роду *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacteriae* или *Propionibacterii*. Кроме того, в настоящем документе представлены композиции, в которых по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий представляет собой *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus cohnii* или *Staphylococcus hominis*. В настоящем документе представлены способы лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, предусматривающие введение описанной в настоящем документе фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых связанное с дисбиозом кожное заболевание представляет собой экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, чесотку Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят местно. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъект является взрослым. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является ребенок. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых субъектом является младенец.

**[016]** В настоящем документе представлены способы лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, предусматривающие: предоставление метаболита, производимого бактериями, у субъекта, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание, и по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий, полученных от донора, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание; 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 связанного с дисбиозом кожного заболевания, причем связанное с дисбиозом кожное заболевание представляет собой экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, почесуху Бенье, псориаз, витилиго, розацеа или акне. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное повышение уровней мРНК дефенсина  $\beta 4A$ , CYP27b1, рецептора витамина D, кателицидина или филагтрина в культивируемых первичных кератиноцитах, полученных из крайней плоти человека, в течение 24 часов после заражения, по сравнению с грамотрицательными бактериями того же вида от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожное заболевание. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное увеличение снижения роста *Staphylococcus aureus* в течение 24 часов после смешанной инфекции в ухе мыши по меньшей мере одним видом грамотрицательных бактерий с тем же самым видовым типом грамотрицательных бактерий от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожное заболевание. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное увеличение лизофосфатидилхолина в течение 24 часов после смешанной инфекции в ухе мыши по меньшей мере одним видом грамотрицательных бактерий с тем же самым видовым типом грамотрицательных бактерий от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожное заболевание. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий включает по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 различных штаммов грамотрицательных бактерий. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы, дополнительно предусматривающие введение по меньшей мере одного штамма грамположительных бактерий, полученных от донора, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание. 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 выбирают на основе увеличения относительной численности по сравнению с тем же видом бактерий у субъекта, страдающего от связанного с дисбиозом кожного заболевания. В некоторых случаях грамположительные бактерии представляют собой один или более видов из рода *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacteriae* или *Propionibacterii*. В некоторых

случаях, вид *Staphylococci* представляет собой *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus xylois*, *Staphylococcus cohnii* или *Staphylococcus lentus*. В некоторых случаях вид *Streptococci* представляет собой *Streptococcus bovis*, *Streptococcus agalactae*, *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus salivarius* или *Streptococcus acidominimus*. В некоторых случаях вид *Enterococci* представляет собой *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus Faecium* или *Enterococcus gallinarium*. В некоторых случаях вид *Corynebacteriae* представляет собой *Corynebacterium xerosis* или *Corynebacterium minutissimum*. В некоторых случаях вид *Propionibacterium* представляет собой *Propionibacterium acnes*. В некоторых случаях грамотрицательные бактерии представляют собой виды родов *Pseudomonas*, *Pantoea*, *Moraxella*, *Roseomonas*, *Vitreoscilla* или *Methylobacteria*. В некоторых случаях бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *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* или *Roseomonas vinacea*. В некоторых случаях бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. В некоторых случаях бактерия рода *Pantoea* представляет собой *Pantoea septica*. В некоторых случаях бактерия рода *Moraxella* представляет собой *Moraxella osloensis*. В некоторых случаях бактерия рода *Vitreoscilla* представляет собой *Vitreoscilla filiformis*, *Vitreoscilla beggiatoides* или *Vitreoscilla beggiatoides*.

**[017]** В настоящем документе представлены способы лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, предусматривающие: предоставление метаболита, который в большей степени производится бактериями от субъекта, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание, по сравнению с производством метаболита бактериями от субъекта, у которого имеется заболевание, связанное с дисбиозом кожи, и по меньшей мере одного вида грамотрицательных бактерий, полученных от первого донора, у которого отсутствует дерматит; предоставление по меньшей мере одного вида грамположительных бактерий, полученных от второго донора, у которого отсутствует дерматит; 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 присутствует в количестве, достаточном для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, причем связанное с дисбиозом кожное заболевание представляет собой дерматит. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых дерматит представляет собой атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит или себорейный дерматит. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное повышение уровней мРНК дефенсина  $\beta 4A$ , CYP27b1, рецептора витамина D, кателицидина или филагтрина в культивируемых первичных кератиноцитах, полученных из крайней плоти человека, в течение 24 часов после заражения, по сравнению с грамотрицательными бактериями того же вида от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожное заболевание. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное увеличение снижения роста *Staphylococcus aureus* в течение 24 часов после смешанной инфекции в ухе мыши по меньшей мере одним видом грамотрицательных бактерий с тем же самым видовым типом грамотрицательных бактерий от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожное заболевание. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий обеспечивает относительное увеличение лизофосфатидилхолина в течение 24 часов после смешанной инфекции в ухе мыши по меньшей мере одним видом грамотрицательных бактерий с тем же самым видовым типом грамотрицательных бактерий от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожное заболевание. Кроме того, в настоящем документе представлены способы, при которых по меньшей мере один вид грамотрицательных бактерий включает по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 различных штаммов грамотрицательных бактерий. 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 выбирают на основе увеличения относительной численности по сравнению с тем же видом бактерий у субъекта, страдающего от связанного с дисбиозом кожного заболевания. В некоторых случаях грамположительные бактерии представляют собой один или более видов из рода *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacteriae* или *Propionibacterii*. В некоторых случаях, вид *Staphylococci* представляет собой *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus xylois*, *Staphylococcus cohnii* или



*Staphylococcus lentus*. В некоторых случаях вид *Streptococci* представляет собой *Streptococcus bovis*, *Streptococcus agalactae*, *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus salivarius* или *Streptococcus acidominimus*. В некоторых случаях вид *Enterococci* представляет собой *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus Faecium* или *Enterococcus gallinarium*. В некоторых случаях вид *Corynebacteriae* представляет собой *Corynebacterium xerosis* или *Corynebacterium minutissimum*. В некоторых случаях вид *Propionibacterium* представляет собой *Propionibacterium acnes*. В некоторых случаях грамотрицательные бактерии представляют собой виды родов *Pseudomonas*, *Pantoea*, *Moraxella*, *Roseomonas*, *Vitreoscilla* или *Methylobacteria*. В некоторых случаях бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *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* или *Roseomonas vinacea*. В некоторых случаях бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*. В некоторых случаях бактерия рода *Pantoea* представляет собой *Pantoea septica*. В некоторых случаях бактерия рода *Moraxella* представляет собой *Moraxella osloensis*. В некоторых случаях бактерия рода *Vitreoscilla* представляет собой *Vitreoscilla filiformis*, *Vitreoscilla beggiatoides* или *Vitreoscilla beggiatoides*.

**[018]** На всем протяжении 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 нижнего предела, если контекст явно не диктует иное. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как конкретно раскрывающее 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 один или оба предела, также включаются диапазоны, исключаящие один или оба из этих включенных пределов, если контекст явно не диктует иное.

[019] 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 и форм множественного числа, если контекст явно не указывает иное. Используемый в настоящем документе термин «и/или» включает любые и все комбинации одного или более связанных перечисленных элементов.

[020] 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 +/- 10% от них или на 10% ниже нижнего указанного предела и на 10% выше указанного верхнего предела для значений, указанных для диапазона.

### **Микроорганизмы для лечения связанных с дисбиозом кожных заболеваний**

[021] В настоящем документе представлены композиции для применения при лечении связанного с дисбиозом кожного заболевания. Такие композиции могут содержать 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 со связанным с дисбиозом кожным заболеванием. Предоставляемые композиции могут лечить, облегчать, отсрочивать или уменьшать вероятность симптомов связанного с дисбиозом заболевания. Примеры связанных с дисбиозом кожных заболеваний для лечения с использованием описанных в настоящем документе композиций включают в себя, без ограничения, экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, почесуху Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне.

[022] В настоящем документе представлены композиции, содержащие бактерии, выделенные от субъекта-донора, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание, например, атопический дерматит. Субъект, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание, представляет собой субъекта без какого-либо наблюдаемого патологического кожного заболевания. Более того, у субъекта-донора может не быть какого-либо патологического заболевания, например, патологического кожного заболевания и/или какого-либо внутреннего органа. Субъект-донор может быть иммунокомпетентным. Бактерии могут быть выделены непосредственно из кожи субъекта-донора или размножены *in vitro* с использованием технологий культивирования бактерий.

**[023]** В настоящем документе представлены роды, виды, штаммы и комбинации штаммов или видов, первоначально обнаруженные в микробиоте кожи человека субъекта-донора без связанного с дисбиозом кожного заболевания. Такие виды/штаммы могут быть выбраны за их способность 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, представленные в настоящем документе композиции исключают патогенные бактерии. Как таковые, 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, могут быть выделены из кожи различных частей тела субъекта-донора, например, предплечья, локтевой ямки и шеи.

**[024]** Описанные в настоящем документе композиции при введении субъекту, имеющему связанное с дисбиозом кожное заболевание, снижают скорость роста конкретного патогена, присутствующего у субъекта, например, *S. aureus*. Бактерии, способные на длительное время уменьшать количество *S. aureus* в коже, можно идентифицировать с помощью методологии оценки фактора экологического контроля (ECF) для компонентов микробиоты человека. ECF может быть определен 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. ECF для комменсального штамма или комбинации штаммов аналогичен оценке минимальной ингибирующей концентрации (MIC), которая используется при оценке антибиотиков. ECF можно использовать для оценки и ранжирования относительной активности комменсальных штаммов и комбинаций штаммов по способности противодействовать кожным патогенам. ECF 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*.

**[025]** Предложенные 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 производства кодирующей IL-1 $\beta$  мРНК, кодирующей дефенсин бета 4 мРНК, кодирующей Сур27b1 мРНК, кодирующей рецептор витамина D мРНК, кодирующей окклюдин мРНК, кодирующей клаудин 1 мРНК и/или кодирующей филаггрин мРНК. Описанные в настоящем документе бактериальные композиции могут индуцировать экспрессию цитокинов в клетках человека. Примеры задействованных клеток человека включают в себя, без ограничения, клетки кожи, такие как фибробласты и кератиноциты. Примеры индуцированных цитокинов включают в себя, без ограничения, интерлейкин (IL), такой как IL-6 и IL-1 $\beta$ .

**[026]** Согласно некоторым вариантам осуществления бактерии только одного рода включают в композицию для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. Согласно альтернативным вариантам осуществления комбинации родов включены в композицию для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. 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.

**[027]** Бактерии, описанные в настоящем документе для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, могут представлять собой грамположительные бактерии или грамотрицательные бактерии. Иллюстративные грамположительные бактерии включают 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 рода грамотрицательных бактерий дополнительно включают *Pseudomonas*, *Pantoea*, *Moraxella*, *Roseomonas*, *Vitreoscilla* и *Methylobacteria spp.* Грамотрицательные бактерии могут представлять собой диплококки, коккобациллы, кокки или палочки. Дополнительные бактерии для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, включают в себя, без ограничения, *Lactobacillus casei var. rhamnosus*, *Bifidobacterium animalis subsp lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus johnsonii*.

**[028]** Согласно некоторым вариантам осуществления представленная в настоящем документе композиция содержит жизнеспособные виды *Roseomonas*. Согласно некоторым вариантам осуществления представленная в настоящем документе композиция содержит жизнеспособные виды *Pseudomonas*. Согласно некоторым вариантам осуществления

представленная в настоящем документе композиция содержит жизнеспособные виды *Roseomonas* и жизнеспособные виды *Pseudomonas*.

**[029]** Описанные в настоящем документе композиции могут включать один или более видов представителей рода *Roseomonas* для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. 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 штамм ATCC ВАА-692 или происходит от него. Бактерии могут быть жизнеспособными. Бактерии могут быть выделены и/или очищены. Бактерии могут быть выделены от субъекта, не имеющего подлежащего лечению связанного с дисбиозом кожного заболевания.

**[030]** Описанные в настоящем документе композиции могут включать один или более видов рода *Pseudomonas* для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. Иллюстративные виды рода *Pseudomonas* включают в себя, без ограничения, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* и *Pseudomonas oryzihabitans*. Бактерии могут быть жизнеспособными. Бактерии могут быть выделены и/или очищены. Бактерии могут быть выделены от субъекта, не имеющего подлежащего лечению связанного с дисбиозом кожного заболевания.

**[031]** Описанные в настоящем документе композиции могут включать один или более видов из рода *Pantoea* для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. Иллюстративные виды рода *Pantoea* включают в себя, без ограничения, *Pantoea septica*. Бактерии могут быть жизнеспособными. Бактерии могут быть выделены и/или очищены. Бактерии могут быть выделены от субъекта, не имеющего подлежащего лечению связанного с дисбиозом кожного заболевания.

**[032]** Описанные в настоящем документе композиции могут включать один или более видов из рода *Moraxella* для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. Иллюстративные виды рода *Moraxella* включают в себя, без ограничения, *Moraxella osloensis*. Бактерии могут быть жизнеспособными. Бактерии могут быть выделены и/или очищены. Бактерии могут быть выделены от субъекта, не имеющего подлежащего лечению связанного с дисбиозом кожного заболевания.

**[033]** Описанные в настоящем документе композиции могут включать один или более видов рода *Vitreoscilla* для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания.

Иллюстративные виды рода *Vitreoscilla* включают в себя, без ограничения, *Vitreoscilla filiformis*, *Vitreoscilla beggiatoides* и *Vitreoscilla beggiatoides*. Бактерии могут быть жизнеспособными. Бактерии могут быть выделены и/или очищены. Бактерии могут быть выделены от субъекта, не имеющего подлежащего лечению связанного с дисбиозом кожного заболевания.

**[034]** Бактерии одного вида или одного штамма могут быть включены в раскрытые в настоящем документе композиции. Комбинации видов бактерий могут быть включены в композиции для применения в раскрытых способах. Таким образом, описанная в настоящем документе композиция может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 видов бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления представленная в настоящем документе композиция включает несколько жизнеспособных штаммов *Roseomonas mucosa* от одного или более субъектов, не имеющих связанного с дисбиозом кожного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления представленная в настоящем документе композиция включает несколько жизнеспособных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* от одного или более субъектов-доноров, не имеющих связанного с дисбиозом кожного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления представленная в настоящем документе композиция включает жизнеспособный штамм *Roseomonas mucosa* и жизнеспособный штамм *Pseudomonas aeruginosa* от одного или более субъектов-доноров, не имеющих связанного с дисбиозом кожного заболевания. Иллюстративные связанные с дисбиозом кожные заболевания включают в себя, без ограничения, экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, чесотку Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне

**[035]** Композиции, представленные в настоящем документе для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, могут содержать один или более типов бактерий. Представленная в настоящем документе композиция может содержать от 1 до 15, от 2 до 12, от 2 до 10 или от 2 до 5 различных видов бактерий. Представленная в настоящем документе композиция может содержать от 1 до 15, от 2 до 12, от 2 до 10 или от 2 до 5 различных штаммов бактерий. Представленная в настоящем документе композиция может содержать от 1 до 15, от 2 до 12, от 2 до 10 или от 2 до 5 различных штаммов одного и того же вида бактерий. Представленная в настоящем документе композиция может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 различных штаммов одного и того же вида бактерий. Представленная в настоящем документе композиция может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более различных видов бактерий. В некоторых случаях представленная в настоящем документе композиция может содержать 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 более чем 50 типов бактерий в соответствии с родом, видом или операционной таксономической единицей (OTU). Описанные в настоящем документе штаммы могут быть грамотрицательными или грамположительными. Такие штаммы могут быть получены от донора, у которого отсутствует определенный дисбиоз кожи, для лечения которого этот штамм должен использоваться.

**[036]** Описанные в настоящем документе бактерии могут быть трансформированы гетерологичной нуклеиновой кислотой, например, в форме плазмиды. Например, плазида может содержать вектор экспрессии, кодирующий представляющий интерес белок. Такой механизм обеспечивает средства для введения экзогенной ДНК, которые могут быть введены в бактериальные клетки стандартными техниками, такими как электропорация или трансфекция, опосредованная фосфатом кальция.

**[037]** 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 касете нуклеиновой кислоты может транскрибироваться и, при необходимости, транслироваться в трансфицированных клетках. Плазмиды могут содержать 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 экспрессии бактерий.

**[038]** 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 содержать касету экспрессии, в которой кодируется полипептид. Экспрессия может предусматривать эффективную транскрипцию встроенного гена, последовательности нуклеиновой кислоты или кассеты нуклеиновой кислоты с плазмидой.

**[039]** 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 неизбирательных условиях. Постоянная экспрессия может относиться к введению генов в клетку вместе с генетическими элементами, которые обеспечивают эписомальную (внехромосомную) репликацию и/или поддержание генетического материала в клетке. Постоянная экспрессия может привести к очевидно стабильной трансформации клетки без интеграции нового генетического материала в хромосому клетки-хозяина. Плазмида 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.

**[040]** Описанные в настоящем документе гетерологичные нуклеиновые кислоты могут обеспечивать повышенное производство метаболита, производство которого увеличивается из бактерий кожи от здорового донора, по сравнению с аналогичным штаммом бактерий от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожное заболевание. Описанные в настоящем документе гетерологичные нуклеиновые кислоты могут обеспечивать пониженное производство метаболита, производство которого снижено бактериями кожи от здорового донора, по сравнению с аналогичным штаммом бактерий от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожное заболевание. Механизмы снижения производства могут включать в себя, без ограничения, сайленсинг или нокдаун генов, например, механизмы siRNA, shRNA, RNAi или CRISPR/Cas.

**[041]** Способы получения бактериальных штаммов для включения в описанную в настоящем документе композицию необязательно предусматривают стадии обработки банка организмов, производство организмов и сохранения. Для создания банка организмов штаммы бактерий могут быть выделены 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. Культивированная биомасса может быть сохранена в нескольких аликвотах для длительного хранения. Бактерии можно выделить непосредственно из кожи человека-донора. Как правило, у человека-донора нет связанного с дисбиозом кожного заболевания, например, атопического дерматита, или любого другого кожного заболевания. Бактерии также можно выделить из других источников, включая в себя, например, коммерческие источники или образцы окружающей среды.

## **Микробные метаболиты**



**[042]** Сообщалось, что определенные штаммы или виды бактерий обладают терапевтическим эффектом на связанные с дисбиозом кожные заболевания. Терапевтический эффект таких бактерий можно объяснить метаболическим профилем бактерий, т.е. метаболитом, производимым бактериями. В некоторых случаях бактерии могут производить липиды, которые положительно влияют на восстановление барьерной функции и регулирование иммунного ответа.

**[043]** В настоящем документе представлены композиции и способы терапии для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, путем введения одного или более метаболитов, которые облегчают заболевание. Один или более метаболитов, которые облегчают связанное с дисбиозом кожное заболевание, могут быть теми, которые увеличиваются в производстве из видов бактерий, присутствующих на коже человека без кожного заболевания, по сравнению с видами бактерий у человека, имеющего кожное заболевание. Один или более метаболитов могут представлять собой часть комбинированного способа лечения, также включая виды бактерий, полученные или происходящие от субъекта-донора, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание. Например, метаболит может быть получен из видов бактерий, полученных или происходящих от субъекта-донора, у которого отсутствует связанное с дисбиозом кожное заболевание. Метаболиты, описанные в настоящем документе для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания для применения в описанной в настоящем документе композиции, включают в себя, без ограничения, метаболиты, перечисленные в таблице 1. В настоящем документе представлены способы лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту композиции, содержащей метаболиты, перечисленные в таблице 1, необязательно в дополнение к введению одного или более видов бактерий, описанных в настоящем документе, для лечения кожного заболевания. Когда введение метаболита является частью совместного способа лечения, метаболит может усиливать терапевтический эффект одной или более вводимых бактерий. Примеры кожных заболеваний, связанных с дисбиозом, включают в себя, без ограничения, экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, чесотку Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне.

**Таблица 1. Метаболиты**

<b>Категория</b>	<b>Метаболит</b>
Липиды	Фосфатидилэтанолламин

	Фосфатидилэтаноламин 36:2 Фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1 Фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1 Фосфатидилэтаноламин 36:2 Фосфатидилхолин Фосфатидилхолин 37:0 Фосфатидилхолин 37:2 Фосфатидилхолин 38:2 Фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0) Лизофосфатидилхолин 8-кетопальмитиновая кислота
Пептид	Тур-Leu-Arg
Сахар	Мальтопентаоза
Нуклеиновая кислота, нуклеозид или нуклеотид	2'-дезоксигуанозин 5'-монофосфат
Дополнительные метаболиты	N4-ацетиламинобутаналь 5-этилпентадекан-2,4-дион Метилвый эфир рицинолевой кислоты Тренболон ацетат N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид

### Комбинированные способы лечения

**[044]** В настоящем документе представлены комбинированные способы лечения для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. В первом дизайне комбинированный способ лечения предусматривает введение первого терапевтического средства, причем первое терапевтическое средство включает один или более метаболитов, и второго терапевтического средства для лечения кожного заболевания, причем комбинация введения терапевтических средств обеспечивает усиленный терапевтический эффект, чем введение одного средства. В дополнительных случаях первое терапевтическое средство присутствует в количестве, увеличивающем терапевтический эффект второго терапевтического средства. В некоторых случаях один или более метаболитов усиливают терапевтический эффект второго терапевтического средства. Примеры метаболитов описаны в настоящем документе, включая те, которые перечислены в таблице 1. Комбинированный способ лечения может дополнительно предусматривать введение третьего терапевтического средства для лечения кожного заболевания. Иллюстративные терапевтические средства для включения перечислены в таблице 2. Во втором варианте комбинированный способ лечения предусматривает введение первого терапевтического средства, причем первое терапевтическое средство включает вид или штамм бактерий, описанных в настоящем документе, для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, и второго терапевтического средства для лечения кожного заболевания, причем второе терапевтическое средство указано в таблице 2, и причем 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. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированный способ лечения дополнительно предусматривает смесь живых бактерий, причем смесь включает в себя: по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий, полученный от донора, у которого отсутствует дисбиоз кожи; и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий, полученный от второго донора, у которого отсутствует дисбиоз кожи, причем по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта.

**[045]** В настоящем документе представлены композиции для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, содержащие метаболит, причем метаболит присутствует в количестве, достаточном для уменьшения атопического дерматита у нуждающегося в этом субъекта, и причем метаболит производится из вида грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью этих видов в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит; первое средство, представляющее собой штамм грамположительных бактерий; и второе средство, представляющее собой штамм грамотрицательных бактерий.

**[046]** Описанный в настоящем документе комбинированный способ лечения может предусматривать штаммы бактерий донорского происхождения, когда у донора нет признаков связанного с дисбиозом кожного заболевания. В некоторых случаях описанные в настоящем документе композиции для комбинированного способа лечения 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 выбирают на основе увеличения относительной численности по сравнению с тем же видом бактерий у субъекта, страдающего от связанного с дисбиозом кожного заболевания. Примеры грамположительных видов бактерий для включения включают в себя, без ограничения, один или более видов из рода *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacteriae* или *Propionibacterii*. Иллюстративные виды стафилококков для комбинации с грамотрицательными видами, описанными 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 грамотрицательными видами, описанными в настоящем документе, включают в себя, без ограничения, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus agalactae*, *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus acidominimus*. Иллюстративные виды *Enterococci* для комбинации с грамотрицательными видами, описанными в настоящем документе, включают в себя, без ограничения, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus Faecium* и *Enterococcus gallinarum*. Иллюстративные виды *Corynebacteriae* для комбинации с грамотрицательными видами, описанными в настоящем документе, включают в себя, без ограничения, *Corynebacterium xerosis* и *Corynebacterium minutissimum*. Иллюстративные виды *Propionibacterium* для комбинации с грамотрицательными видами, описанными в настоящем документе, включают в себя, без ограничения, *Propionibacterium acnes*. Иллюстративные грамположительные бактерии для комбинации с грамотрицательными видами, описанными в настоящем документе, включают в себя, без ограничения, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus cohnii* или *Propionibacterium acnes*. В некоторых случаях *Staphylococcus epidermidis* представляет собой штамм ATCC 12228 или происходит от него. В некоторых случаях *Propionibacterium acnes* представляет собой штамм ATCC 6919 или происходит от него. Иллюстративные рода грамотрицательных бактерий дополнительно включают *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 beggiatoides*.

[047]      Терапевтические средства могут представлять собой, без ограничения, микроорганизм, небольшую молекулу, антитело, ингибитор кальциневрина,

иммуномодулятор или стероид. Примеры таких средств представлены, без ограничения, в таблице 2. 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). Примеры кожных заболеваний, связанных с дисбиозом, включают в себя, без ограничения, экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, чесотку Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне.

**Таблица 2. Терапевтические средства.**

<b>Тип</b>	<b>Описание</b>
Микроорганизм (необязательно полученный или происходящий от субъекта-донора, не имеющего связанного с дисбиозом кожного заболевания)	<i>Roseomonas mucosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pantoea septica</i> <i>Vitreoscilla filiformis</i> <i>Vitreoscilla beggiatoides</i> <i>Vitreoscilla beggiatoides</i> <i>Moraxella osloensis</i> <i>Lactobacillus casei</i> var. <i>rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>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 Микофенолят мофетил Антагонисты тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) Антагонисты OX40
Малые молекулы	Февипипрант Тимапипрант Барицитиниб AQX-1125 Апримеласт Серлопитант Градипитант Азимадолин Тофацитиниб Упадацитиниб PF-04965842
Стероид	Кортикостероиды Бетаметазона дипропионат Бетаметазона валерат Desonide Дезоксиметазон Диацетат дифлоразона Флуоцинонид Флурандренолид Флурандренолид Флутиказона пропионат Флуоцинолона ацетонид Гидрокортизон Амцинонид Хальцинонид Триамцинолон Триамцинолон Ацетонид Мометазон Алклометазон

**Терапевтические применения: связанные с дисбиозом кожные заболевания.**

**[048]** В настоящем документе представлены способы и композиции для лечения связанных с дисбиозом кожных заболеваний. Такие заболевания часто связаны с нарушением кожного барьера и воспалением в некоторых областях кожи. У пораженных субъектов могут быть сыпь, зуд, покраснение, отек, образование пузырьков (мельчайшие волдыри), растрескивание, мокнутие, образование корок и шелушение на коже. Композиции и способы, описанные в настоящем документе для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания, могут вызывать уменьшение сыпи, зуда, покраснения, отека, образования пузырьков (мельчайших волдырей), растрескивания, слезотечения, образования корок или шелушения кожи, связанных с кожным заболеванием.

Иллюстративные связанные с дисбиозом кожные заболевания включают в себя, без ограничения, экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, почесуху Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне. Описанные в настоящем документе способы лечения также могут предусматривать лечение вторичных заболеваний, связанных с основным заболеванием, которое подвергают лечению. Например, в случае лечения атопического дерматита описанная в настоящем документе композиция также обеспечивает лечение или профилактику бронхиальной астмы, аллергии и аллергического ринита (сенной лихорадки).

### **Лекарственные формы**

**[049]** Представленные в настоящем документе композиции и фармацевтические композиции могут быть составлены для местного, перорального или ректального введения. На **фиг. 1А** показан способ местного введения бактерий **101** и метаболитов **102** или способ перорального введения бактерий **103**, а на **фиг. 1В** показан способ ректального введения бактерий **104**. Примеры пероральных лекарственных форм включают в себя, без ограничения, таблетку, пастилку, капсулу в виде пастилы, 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 водный носитель и наноситься на кожу в виде спрея.

**[050]** 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 петролатум 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.

**[051]** Лосьоны могут включать препараты, которые наносят на поверхность кожи без трения. Лосьоны, как правило, представляют собой жидкие или полужидкие препараты, в которых частицы присутствуют в водной или спиртовой основе. Лосьоны могут представлять собой суспензии твердых веществ или жидкую масляную эмульсию 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, натрий карбоксиметилцеллюлозу или т.п.

**[052]** 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 приготовлении растворов для местного применения, являются этанол, вода, пропиленгликоль или любые другие приемлемые носители. Их можно наносить любым способом, например, распылять на кожу, рисовать на коже или смачивать повязку раствором.

**[053]** 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 желирующие средства, могут представлять собой сшитые полимеры акриловой кислоты, например, карбоксиполиалкилены (CARBOPOL®). Неограничивающие примеры гелей включают такие гидрофильные полимеры, как оксиды полиэтилена, сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и поливиниловый спирт; такие целлюлозные полимеры, как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлоза; такие камеди, как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия и желатин. Для приготовления однородного геля могут быть добавлены диспергирующие средства, такие как спирт или глицерин, или гелеобразующее средство можно диспергировать растиранием, механическим смешиванием или перемешиванием, или их комбинации.

**[054]** В раскрытых способах также можно использовать мази. Мази представляют собой полутвердые препараты, которые, как правило, основаны на вазелине или других нефтепродуктах. Специалисты в настоящей области техники поймут, что конкретная мазевая основа, которая будет использоваться, будет обеспечивать ряд желательных характеристик, например, смягчающее действие или т.п. Мазевая основа, как правило, инертна, устойчива, не вызывает раздражения и сенсibilизации. Мазевые основы могут быть масляными, эмульгируемыми, эмульсионными или водорастворимыми.



**[055]** 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, гидроксистеарин сульфат, безводный ланолин и гидрофильный петролатум. Эмульсионные мазевые основы представляют собой эмульсии типа «вода в масле» (W/O) или эмульсии типа «масло в воде» (O/W) и включают в себя, например, ацетиловый спирт, моностеарат глицерина, ланолин и стеариновую кислоту. Водорастворимые мазевые основы готовят из полиэтиленгликолей различной молекулярной массы.

**[056]** Пасты представляют собой полутвердые лекарственные формы, в которых активное средство суспендировано в подходящей основе, и также могут использоваться. В зависимости от природы основы пасты делятся на жирные или на однофазные водные гели. Основой жирной пасты может быть вазелин, гидрофильный вазелин или т.п. Пасты, изготовленные из однофазных водных гелей, могут включать карбоксиметилцеллюлозу или тому подобное в качестве основы.

**[057]** Композиция для местного применения может характеризоваться любой формой, 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 содержать липосомы, мицеллы и/или микросферы. Композицию для местного применения можно использовать в сочетании с герметичным 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.

**[058]** Раствор можно наносить таким же образом, но чаще его наносят с помощью пипетки, тампона, распылителя и т.п. и осторожно наносят на пораженные участки. Композиции можно наносить непосредственно на целевое место, например, в препарате для местного применения, таком как мазь, или как часть повязки или биндажа. Композиции могут быть составлены в виде однократных доз для введения любым устройством для введения на кожу. Однократная доза может представлять собой резервуар активного средства в носителе, например, адгезивном носителе, способном прилипать к коже в течение желаемого периода времени, такого как, по меньшей мере, день или более.

**[059]** Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут содержать фармацевтически приемлемый носитель и могут содержать дополнительные соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические

композиции содержат дополнительные активные и/или неактивные материалы, которые могут быть приготовлены в виде единичной дозы или в формате нескольких доз.

**[060]** Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать носитель, который содержит один или более из буферного средства, консерванта, стабилизатора, связующего вещества, средства уплотнения, смазывающего вещества, усилителя дисперсии и/или красителя. Неограничивающие примеры подходящих буферных средств включают цитрат натрия, карбонат магния, бикарбонат магния, карбонат кальция и бикарбонат кальция. Неограничивающие примеры подходящих консервантов включают такие антиоксиданты, как альфа-токоферол и аскорбат, парабены, хлорбутанол и фенол. Неограничивающие примеры подходящих связующих веществ включают сахарозу, крахмалы, прежелатинизированные крахмалы, желатин, поливинилпирролидон, целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу, полиакриламиды, поливинилоксоазолидон, поливиниловые спирты, спирт жирных кислот C12-C18, полиэтиленгликоль, полиолы, сахараиды, олигосахарида и их комбинации. Неограничивающие примеры подходящих смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, гидрогенизированные растительные масла, стеротекс, моностеарат полиоксиэтилена, тальк, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния и легкое минеральное масло. pH-буферное средство(а), если оно используется и растворено в водном компоненте композиции, может обеспечивать pH в диапазоне от 5 до 7 (5, например, приблизительно pH 5,5).

**[061]** Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать носитель, который содержит другие ингредиенты, включая в себя, например, ингредиенты, которые поддерживают рост бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции могут включать питательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции включают по меньшей мере один углевод или сахараид. Углевод может представлять собой моносахарид, дисахарид, трисахарид, олигосахарид или полисахарид. Неограничивающие примеры углеводов включают глюкозу, сахарозу, галактозу, маннозу, рибозу, арабинозу, ксилозу, фруктозу, мальтозу, целлобиозу, лактозу, рафинозу, стахиозу, крахмал, гликоген и целлюлозу. Углеводы могут содержать модифицированное сахаридное 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.

**[062]** Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать носитель, который содержит один или более липидов. Липид может включать жиры, масла, триглицериды, холестерин, фосфолипиды и жирные кислоты. Жиры, масла и жирные кислоты могут быть насыщенными, ненасыщенными (цис или транс) или частично ненасыщенными (цис или транс). Неограничивающие примеры жирных кислот включают 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,  $\alpha$ -линоленовую кислоту и  $\gamma$ -линоленовую кислоту.

**[063]** Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать носитель, который включает по меньшей мере один дополнительный минерал или источник минералов. Неограничивающие примеры минералов включают хлорид, натрий, кальций, железо, хром, медь, йод, цинк, магний, марганец, молибден, фосфор, калий и селен. Подходящие формы любого из вышеупомянутых минералов включают растворимые минеральные соли, малорастворимые минеральные соли, нерастворимые минеральные соли, хелатные минералы, минеральные комплексы, такие инертные минералы, как карбонильные минералы, и восстановленные минералы, а также их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции содержат по меньшей мере один дополнительный витамин. Дополнительные витамины могут быть жирорастворимыми или водорастворимыми. Неограничивающие примеры витаминов включают 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.

**[064]** В композиции могут быть включены различные другие добавки. Неограничивающие примеры добавок включают антиоксиданты, вяжущие вещества, отдушки, консерванты, смягчающие вещества, 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 такие консерванты, как сорбат; такие растворители, как изопропанол и пропиленгликоль; такие вяжущие вещества, как ментол и этанол; такие смягчающие вещества, как полиалкиленметилглюкозиды; такие увлажнители, как глицерин; такие эмульгаторы, как стеарат глицерина, стеарат ПЭГ-100, полиглицерил-3-гидроксилауриловый эфир и полисорбат 60; сорбит и другие

многоатомные спирты, такие как полиэтиленгликоль; такие солнцезащитные средства, как октилметоксилциннамат (Parsol MCX) и бутилметоксибензоилметан (Parsol 1789); такие антиоксиданты, как аскорбиновая кислота (витамин С),  $\alpha$ -токоферол (витамин Е),  $\beta$ -токоферол,  $\gamma$ -токоферол,  $\delta$ -токоферол,  $\epsilon$ -токоферол,  $\zeta$ 1-токоферол,  $\zeta$ 2-токоферол,  $\eta$ -токоферол и ретинол (витамин А); эфирные масла, керамиды, 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 (как правило, перфторполиэфиры), жирные спирты (например, цетиловый спирт) и воски (например, пчелиный воск, карнаубский воск и парафиновый воск); модификаторы ощущения кожи и загустители и структурирующие вещества, такие как набухающие глины и сшитые карбоксиполиалкилены.

**[065]** Другие добавки включают 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 такие противовоспалительные средства, как ацетилсалициловая кислота и глицирретиновая кислота; такие антисеборейные средства, как ретиноевая кислота; такие сосудорасширяющие средства, как никотиновая кислота; такие ингибиторы меланогенеза, как койевая кислота; и их смеси.

**[066]** Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции содержат альфа-гидроксикислоты, альфа-кетокислоты, полимерные гидроксикислоты, увлажнители, коллаген, морской экстракт и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота (витамин С) и  $\alpha$ -токоферол (витамин Е). Также могут быть включены солнцезащитные кремы. В композицию могут быть добавлены дополнительные компоненты, такие как ферменты, травы, экстракты растений и экстракты желез или животных. 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.

**[067]** Описанные в настоящем документе композиции могут также содержать противомикробные средства для предотвращения порчи при хранении, например, для подавления роста микробов, таких как дрожжи и плесень. Подходящие противомикробные средства, как правило, выбирают из группы, состоящей из метилового и пропилового

эфиров п-гидроксибензойной кислоты (т.е. метил- и пропилпарабена), бензоата натрия, сорбиновой кислоты, имидмочевины и их комбинаций.

**[068]** Описанные в настоящем документе композиции 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 смягчающие раздражение добавки включают в себя, например,  $\alpha$ -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. Смягчающая раздражение добавка, если 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.% от состава. Неограничивающие примеры подходящих фармакологически активных средств, которые могут быть включены в составы настоящего изобретения, могут включать 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 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 монометилловые и бензиловые эфиры, напроксен, ибупрофен, кромолин, ретинол, ретинилпальмитат, ретинилацетат, деготь, гризеофульвин, эстрадиол, гидрокортизон, 21-ацетат гидрокортизона, 17-валерат гидрокортизона, 17-бутират гидрокортизона, прогестерон, валерат бетаметазона, дипропионат бетаметазона, триамцинолона ацетонид, флуоцинонид, клобетазола пропионат, миноксидил, дипиридамол, дифенилгидантоин, пероксид бензоила, 5-фторурацил, такролимус и стероиды для местного применения, такие как алклометазон, амцинонид, бетаметазон, клобетазол, дезонид, дексоксиметазон, дифлоразон, флуцинонид, флурандренолид, галобетазол, гальцинонид, гидрокортизон и/или триамцинолон.

**[069]** Хотя составы для местного применения, такие как кремы и мази, составлены для доставки через кожу, системы доставки могут включать системы доставки с замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением или длительным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения композиций, увеличивая удобство для

пациента и врача. Неограничивающие примеры высвобождающих систем доставки включают (а) эрозионные системы и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент проникает с контролируемой скоростью из полимера. Система доставки может содержать коллаген, фибрин или мембранный экстракт, такой как, например, экстракт базальной мембраны, в состав которых входят композиции для введения на кожу. Подходящие экстракты базальной мембраны включают биологически активный полимеризуемый экстракт, содержащий по массе приблизительно 60-85% ламинина, 5-30% коллагена IV, 1-10% нидогена, 1-10% гепарансульфат-протеогликана и 1-5% энтактина. ВМЕ может поддерживать нормальный рост и дифференцировку различных типов клеток, включая эпителиальные клетки при культивировании. Экстракты базальной мембраны хорошо известны в настоящей области техники и коммерчески доступны.

**[070]** Описанные в настоящем документе композиции могут содержать разовую (единичную) дозу бактерий. Описанные в настоящем документе композиции могут содержать от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц (КОЕ) бактерий или бактериального штамма, описанного в настоящем документе. Описанные в настоящем документе композиции могут содержать от  $10^3$  до  $10^{11}$  КОЕ, от  $10^3$  до  $10^{10}$  КОЕ, от  $10^3$  до  $10^9$  КОЕ, от  $10^3$  до  $10^8$  КОЕ, от  $10^3$  до  $10^7$  КОЕ, от  $10^3$  до  $10^6$  КОЕ, от  $10^3$  до приблизительно  $10^5$  КОЕ, от  $10^3$  до  $10^4$  КОЕ, от  $10^4$  до  $10^{12}$  КОЕ, от  $10^4$  до  $10^{11}$  КОЕ, от  $10^4$  до  $10^{10}$  КОЕ, от  $10^4$  до  $10^9$  КОЕ, от  $10^4$  до  $10^8$  КОЕ, от  $10^4$  до  $10^7$  КОЕ, от  $10^4$  до  $10^6$  КОЕ, от  $10^5$  до  $10^{12}$  КОЕ, от  $10^5$  до  $10^{11}$  КОЕ, от приблизительно  $10^5$  до приблизительно  $10^{10}$  КОЕ,  $10^6$  до  $10^{12}$  КОЕ, от  $10^7$  до  $10^{12}$  КОЕ, от  $10^8$  до  $10^{12}$  КОЕ, от  $10^9$  до  $10^{12}$  КОЕ, от  $10^{10}$  до  $10^{12}$  КОЕ, от  $10^{11}$  до  $10^{12}$  КОЕ или от  $10^6$  до  $10^{10}$  КОЕ бактерий или бактериального штамма, описанного 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 описанного в настоящем документе бактериального штамма.

**[071]** 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 содержать от 0,01% до 30% по массе, от приблизительно 0,01% до 20% по массе, от 0,01% до 5% по массе, от 0,1% до 30% по массе, от 0,1% до 20% по массе, от 0,1% до приблизительно 15% по массе, от 0,1% до 10% по массе, от 0,1% до 5% по массе, от 0,2% до 5% по массе, от 0,3% до 5% по массе, от 0,4% до 5% по массе, от 0,5% до 5% по массе или от 1% до 5% по массе бактерий или штаммов бактерий, описанных в настоящем документе.

## **Введение**

**[072]** Субъектов, имеющих связанное с дисбиозом кожное заболевание, можно лечить с использованием описанных в настоящем документе композиций. Субъект может представлять собой человека. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой ребенка. Субъекту может быть 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 год (лет). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект является подростком. Субъекту может быть 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 лет. Субъект представляет собой младенца или он младше 1 года. Согласно другим вариантам осуществления субъект является взрослым. Субъекту может быть приблизительно 20 лет, приблизительно 25 лет, приблизительно 30 лет, приблизительно 35 лет, приблизительно 40 лет, приблизительно 45 лет, приблизительно 50 лет, приблизительно 55 лет, приблизительно 60 лет,

приблизительно 65 лет, приблизительно 70 лет, приблизительно 75 лет, приблизительно 80 лет или более чем 80 лет. Субъект может быть с ослабленным иммунитетом или может иметь неповрежденную иммунную систему (иммунокомпетентную).

**[073]** Композиции можно наносить на кожу, например, на участки поражения и круглые участки поражения, или на участки неповрежденной кожи (неповрежденные участки), чтобы предотвратить образование поражений. Композиции можно применять для уменьшения размера поражения. Композиции можно применять один раз (ежедневно) или более 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 однократной дозы для введения.

**[074]** Для лечения кожи терапевтически эффективное количество композиции можно локально вводить в 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 быть подходящими для доставки активного ингредиента любому подходящему субъекту, такому как субъект-человек, но не ограничиваясь ими, и могут быть изготовлены известным способом, например, посредством процессов обычного смешивания, растворения, гранулирования, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Фармакологические композиции могут быть составлены обычным 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 могут быть использованы фармацевтически, как обсуждалось выше.

**[075]** Описанные в настоящем документе композиции и способы могут применяться для лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания. Лечение связанного с дисбиозом кожного заболевания может привести к уменьшению размера поражения, уменьшению количества поражений и/или уменьшению связанных симптомов. Кроме того, лечение связанного с дисбиозом кожного заболевания с помощью описанной в настоящем документе композиции или способа может уменьшить количество *S. aureus* на коже нуждающегося в этом субъекта. Описанные в настоящем документе композиции и способы 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 связанного с дисбиозом кожного заболевания уменьшаются по количеству, интенсивности или частоте. Введение может увеличить время ремиссии, например, промежуток времени между инцидентами. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный случай связанного с дисбиозом кожного заболевания не возникает в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель после применения. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный случай связанного с дисбиозом кожного заболевания не возникает в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев после местного применения. Примеры связанных с дисбиозом кожных заболеваний включают в себя, без ограничения, экзему, аллергическую экзему, экзему сгибательных поверхностей, детскую экзему, нуммулярную экзему, дискоидную волчанку, чесотку Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа и акне.

**[076]** Описанные в настоящем документе композиции и способы можно применять для лечения атопического дерматита. Лечение атопического дерматита может привести к уменьшению размера поражения, уменьшению количества поражений и/или уменьшению связанных симптомов. Кроме того, лечение атопического дерматита описанной в настоящем документе композицией или способом может уменьшить количество *S. aureus* на коже нуждающегося в этом субъекта. Описанные в настоящем документе композиции и способы 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 инцидентами. 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 применения. 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 применения.

**[077]** Представленные в настоящем документе способы лечения связанного с дисбиозом кожного заболевания могут предусматривать измерение микробиоты кожи субъекта. В частности, диагностические анализы могут быть выполнены для определения того, изменилась ли бактериальная флора в коже субъекта после лечения по сравнению с

исходной оценкой. Может быть определено изменение бактериального типа, 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*, модифицированного в коже субъекта после лечения.

**[078]** 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 подготовку образца нуклеиновой кислоты, содержащего молекулярный индикатор идентичности по меньшей мере от одной микробиоты, присутствующей в образце, и определение молекулярного индикатора идентичности.

**[079]** Например, способ может предусматривать подготовку по меньшей мере одного образца нуклеиновой кислоты путем подготовки образца ДНК. Молекулярный индикатор идентичности может представлять собой полиморфный полинуклеотид, такой как ген рРНК (например, ген 16S рРНК). Молекулярный индикатор идентичности может быть обнаружен путем определения нуклеотидной последовательности полиморфного полинуклеотида, такого как ген 16S рРНК, или его части или подпоследовательности. Дополнительные варианты осуществления для обнаружения молекулярного индикатора идентичности также могут 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 целевой нуклеиновой кислотой, такой как ген 16S рРНК. Необязательно, нуклеиновая кислота может быть гибридизована по меньшей мере с одной матрицей, содержащей множество специфических зондов, например, множество специфических зондов, каждый из которых идентифицирует вид бактерий. Определение молекулярного индикатора идентичности также может быть выполнено с использованием белковых зондов (таких как антитела), которые связываются с полиморфными целевыми белками, например, полиморфными целевыми белками, которые идентифицируют микробиоту.

**[080]** Относительную численность одной или более бактерий, таких как *S. aureus*, можно измерить в образце от субъекта. Относительная численность может относиться к общности или редкости организма по сравнению с другими организмами в определенном месте или сообществе. Например, относительную численность можно определить, как

правило, измеряя присутствие конкретного организма по сравнению с общим присутствием организмов в образце.

**[081]** Относительную численность бактерий можно измерить прямо или косвенно. Прямые измерения могут включать способы, основанные на культивировании. Косвенные измерения могут включать сравнение распространенности молекулярного индикатора идентичности, такого как последовательности гена рибосомной РНК (рРНК), специфические для организма или группы организмов, по отношению к общему образцу.

**[082]** Согласно некоторым вариантам осуществления относительную численность микробиоты, такой как *S. aureus* и/или любого типа бактерий, в коже отдельного субъекта можно рассчитать путем измерения доли одной или более конкретных бактерий в образце от индивидуума для получения профиля микробиоты субъекта. Относительная численность может быть получена 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 микробиот у субъекта или к образцу кожи субъекта.

## **Наборы**

**[083]** Раскрытые композиции могут быть представлены 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 содержать контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество очищенных жизнеспособных бактерий и метаболит.

**[084]** Согласно некоторым вариантам осуществления набор может содержать компоненты, необходимые для производства фармацевтической композиции, такие как один контейнер, содержащий бактерии, и один контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый носитель для суспендирования бактерий. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой, например, забуференный физиологический раствор или раствор сахарозы. Согласно другим вариантам осуществления набор может содержать 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 содержит устройство, такое как, без ограничения, распылительная насадка или повязка, для местного применения бактерий после их суспендирования в фармацевтически приемлемом носителе.

[085] Необязательно, такой набор содержит дополнительные компоненты, включая упаковку, инструкции и различные другие реагенты, такие как дополнительные буферы или другие терапевтические ингредиенты. Набор может содержать контейнер и этикетку или листок-вкладыш на контейнере или связанный с ним. Подходящие контейнеры могут включать в себя, например, бутылки, флаконы, пробирки и т.д. Контейнеры могут быть сформированы из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать композицию, включающую бактерии, эффективные 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, имеющий пробку, которую можно проткнуть иглой для подкожных инъекций.

[086] Этикетка или вкладыш в упаковку указывает, что композицию можно применять для лечения конкретного заболевания, такого как атопический дерматит. Этикетка или листок-вкладыш, как правило, содержат инструкции по применению. Вкладыш в упаковку, как правило, включает инструкции, как правило, включаемые в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях относительно применения таких терапевтических продуктов. Неограничивающие примеры инструкций включают 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. Применение может представлять собой распыление на кожу, нанесение мазка на кожу или нанесение суспензии на повязку для нанесения на кожу.

[087] Следующие ниже примеры представлены для более ясной иллюстрации принципа и практики раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления специалистам в настоящей области техники, и не должны рассматриваться как ограничение объема любых заявленных вариантов осуществления. Если не указано иное, все части и проценты являются массовыми.

## ПРИМЕРЫ

**Пример 1. Пероральная фармацевтическая композиция для лечения атопического дерматита.**

[088] Фармацевтическая композиция разработана для лечения атопического дерматита, включая описанный в настоящем документе штамм *Roseomonas mucosa*, в пероральной лекарственной форме в виде капсулы.

**Пример 2: Ректальная фармацевтическая композиция для лечения атопического дерматита.**

[089] Фармацевтическая композиция разработана для лечения атопического дерматита, включая описанный в настоящем документе штамм *Roseomonas mucosa* в ректальной лекарственной форме суппозитория.

**Пример 3: Комбинированный способ лечения на мышинной модели атопического дерматита.**

[090] МС903, аналог витамина D, вызывает АД-подобный дерматит при нанесении на уши мышей. Для профилактических исследований  $1e7$  КОЕ грамотрицательных бактерий суспендируют в стерильном PBS и капают на уши мыши в объеме 10 мкл. Инокуляцию начинают за два дня до МС903 и продолжают в течение всего воздействия МС903. МС903 помещают первым и этанолу дают испариться в течение 2–5 минут перед размещением бактериальных изолятов. Толщину ушей измеряют на 14 день. Половину мышей подвергают совместной инокуляции *S. aureus*,  $1e6$  КОЕ штамма SAAS9 *S. aureus*, который капают на ухо непосредственно перед инокуляцией грамотрицательного изолята. Исследования лечения проводят, подвергая мышей воздействию МС903 ежедневно в течение 14 дней и инокулируя в общей сложности  $1e7$  КОЕ штаммов, представленных в «Средство 1» (смотрите таблицу 3) на 13-15 дни. Средства 2 и 3 также вводят на 13-15 дни. Толщину уха измеряют и фотографируют на 21 день. Анализ сывороточного общего IgE: сыворотку собирали на 14 день МС903. Сыворотку собирают на 14 день лечения МС903 и определяют общий IgE. Бактериальные штаммы получают от донора, где субъект-донор представляет собой донора-человека, не страдающего атопическим дерматитом.

**Таблица 3. Условия комбинированного средства.**

Условие	Средство 1	Путь для средства 1	Средство 2	Путь для средства 2	Средство 3	Путь для средства 3
1	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Нет	
2	Нет		Циклоспорин	Местный	Нет	
3	Нет		Нет		Дезонид	Местный
4	Нет		Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
5	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Нет	
6	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
7	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный

8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный				
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Нет	
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
11	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
12	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет		Нет	
13	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Нет	
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	Нет		Дезонид	Местный
16	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Нет		Нет	
17	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Нет	
18	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
19	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
20	<i>Staphylococcus epidermis</i> и <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Нет	
21	<i>Staphylococcus epidermis</i> и <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Нет	
22	<i>Staphylococcus epidermis</i> и <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
23	<i>Staphylococcus epidermis</i> и <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
24	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Нет		Нет	
25	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Нет	
26	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Циклоспорин	Пероральный	Дезонид	Местный
27	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
28	<i>Staphylococcus hominis</i> и <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Нет	

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

**Пример 4: Лечение атопического дерматита метаболитом и микроорганизмами.**

[091] МС903, аналог витамина D, вызывает АД-подобный дерматит при нанесении на уши мышей. Для профилактических исследований  $1e7$  КОЕ грамотрицательных бактерий суспендируют в стерильном PBS и капают на уши мыши в объеме 10 мкл. Инокуляции начинают за два дня до МС903 и продолжают в течение всего воздействия МС903. МС903 помещают первым, этанолу дают испариться в течение 2-5 минут перед размещением бактериальных изолятов. Толщину ушей измеряют на 14 день. Половину мышей подвергают совместной инокуляции *S. aureus*,  $1e6$  КОЕ штамма SAAS9 *S. aureus*, который капают на ухо непосредственно перед инокуляцией грамотрицательного изолята. Исследования лечения проводят, подвергая мышей воздействию МС903 ежедневно в течение 14 дней и инокулируя в целом  $1e7$  КОЕ средства 1 (смотрите таблицу 4) на 13-15 дни. Средство 2 вводят на 13-15 день. Толщину уха измеряли и фотографировали на 21 день. Анализ сывороточного общего IgE: сыворотку собирали на 14 день МС903.

Сыворотку собирают на 14 день лечения МС903 и определяют общий IgE. Средство 2 может представлять собой любой из метаболитов, перечисленных в таблице 1.

**Таблица 4. Схемы лечения комбинированными средствами.**

Условие	Средство 1	Путь для средства 1	Средство 2	Путь для средства 2
1	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет	
2	Нет		Фосфатидилхолин 37:2	Местный
3	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет	
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
6	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет	Местный
7	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
8	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Нет	
9	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
10	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Нет	
11	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
12	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Нет	
13	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
14	<i>Propionibacterium acnes</i>	Местный	Нет	
15	<i>Propionibacterium acnes</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
16	<i>Moraxella osloensis</i>	Местный	Нет	
17	<i>Moraxella osloensis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
18	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет	
19	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
20	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Нет	
21	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
22	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Нет	
23	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
24	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Нет	
25	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
26	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Propionibacterium acnes</i>	Местный	Нет	
27	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Propionibacterium acnes</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
28	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Moraxella osloensis</i>	Местный	Нет	
29	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Moraxella osloensis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
30	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Нет	
31	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
32	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Нет	



33	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
34	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Нет	
35	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
36	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Propionibacterium acnes</i>	Местный	Нет	
37	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Propionibacterium acnes</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
38	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Moraxella osloensis</i>	Местный	Нет	
39	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Moraxella osloensis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
40	<i>Moraxella osloensis</i> и <i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Нет	
41	<i>Moraxella osloensis</i> и <i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
42	<i>Moraxella osloensis</i> и <i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Нет	
43	<i>Moraxella osloensis</i> и <i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
44	<i>Moraxella osloensis</i> и <i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Нет	
45	<i>Moraxella osloensis</i> и <i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
46	<i>Moraxella osloensis</i> и <i>Propionibacterium acnes</i>	Местный	Нет	
47	<i>Moraxella osloensis</i> и <i>Propionibacterium acnes</i>	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный

**Пример 5: Лечение атопического дерматита метаболитами и дополнительными терапевтическими средствами.**

[092] МС903, аналог витамина D, при нанесении на уши мышей вызывает АД-подобный дерматит. Для профилактических исследований  $1e7$  КОЕ грамотрицательных бактерий суспендируют в стерильном PBS и капают на уши мыши в объеме 10 мкл. Инокуляции начинают за два дня до МС903 и продолжают в течение всего воздействия МС903. МС903 помещают первым, этанолу дают испариться в течение 2-5 минут перед размещением бактериальных изолятов. Толщину ушей измеряют на 14 день. Половину мышей подвергают совместной инокуляции *S. aureus*,  $1e6$  КОЕ штамма SAAS9 *S. aureus*, который капают на ухо непосредственно перед инокуляцией грамотрицательного изолята. Исследования лечения проводят, подвергая мышей воздействию МС903 ежедневно в течение 14 дней и инокулируя в целом  $1e7$  КОЕ средства 1 (смотрите таблицу 5) на 13-15 дни. Средства 2 и 3 вводят на 13-15 дни. Толщину уха измеряли и фотографировали на 21 день. Анализ сывороточного общего IgE: сыворотку собирали на 14 день МС903. Сыворотку собирают на 14 день лечения МС903 и определяют общий IgE.

**Таблица 5. Схема комбинированного способа лечения.**

Субъект	Средство 1	Путь для средства 1	Средство 2	Путь для средства 2	Средство 3	Путь для средства 3
1	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Нет	
2	Нет		Дезонид	Местный	Нет	
3	Нет		Нет		Фосфатидилхолин 37:2	Местный
4	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Дезонид	Местный	Нет	
5	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Фосфатидилхолин 37:2	Местный
6	Нет		Дезонид	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
7	<i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Дезонид	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет		Нет	
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Дезонид	Местный	Нет	
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Дезонид	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
11	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет		Фосфатидилхолин 37:2	Местный
12	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет		Нет	
13	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Дезонид	Местный	Нет	
14	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Дезонид	Местный	Фосфатидилхолин 37:2	Местный
15	<i>Roseomonas mucosa</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Местный	Нет		Фосфатидилхолин 37:2	Местный
16	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Нет		Нет	
17	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Циклоспирин	Пероральный	Нет	
18	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Циклоспирин	Пероральный	Дезонид	Местный
19	<i>Staphylococcus epidermis</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
20	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Нет	
21	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспирин	Пероральный	Нет	
22	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклоспирин	Пероральный	Дезонид	Местный
23	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
24	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Нет		Нет	
25	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Циклоспирин	Пероральный	Нет	

26	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Циклосп орин	Перораль ный	Дезонид	Местный
27	<i>Staphylococcus hominis</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
28	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Нет	
29	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклосп орин	Перораль ный	Нет	
30	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклосп орин	Перораль ный	Дезонид	Местный
31	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
32	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Нет		Нет	
33	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Циклосп орин	Перораль ный	Нет	
34	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Циклосп орин	Перораль ный	Дезонид	Местный
35	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный
36	<i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Нет	
37	<i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклосп орин	Перораль ный	Нет	
38	<i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Циклосп орин	Перораль ный	Дезонид	Местный
39	<i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Roseomonas mucosa</i>	Местный	Нет		Дезонид	Местный

**Пример 6: Культивирование грамотрицательных бактерий от здоровых доноров для оценки ингибирования роста *S. aureus*.**

[093] Чрезмерный рост и инфицирование *S. aureus* является как фактором, так и следствием иммунного дисбаланса и плохой барьерной функции, характерных для атопического дерматита. Множественные изоляты *S. aureus* выращивают в присутствии супернатанта культур бактерий, полученных от здорового донора (HV), или бактерий, полученных из поражения кожи субъекта, у которого имеется атопический дерматит, экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, нуммулярная экзема, дискоидная волчанка, чесуха Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне. Оценивают рост *S. aureus*.

[094] Совместная инокуляция культивируемых бактерий, происходящих от HV, или бактерий, полученных от субъекта, имеющего связанное с дисбиозом кожи заболевание, с *S. aureus* контактирует с ушами мыши, и регистрируют выход *S. aureus*. Также оценивают содержание липидного метаболита лизофосфатидилхолина (LPC). Оценивают бактерии, происходящие от HV, указанные в таблице 6.

Таблица 6. Условия.

Условие	Средства
1	<i>Saline</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 7: Культивирование грамотрицательных бактерий от здоровых доноров для индукции врожденного иммунитета у людей.**

[095] Для измерения *in vivo* кожной иммунной реактивности человека к описанным в настоящем документе бактериям первичные кератиноциты (КС), происходящие из крайней плоти человека, инфицировали изолятами живых здоровых донорских бактерий или бактерий, полученных из поражения кожи субъекта, у которого имеется атопический дерматит, экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, нуммулярная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне. Через 20-24 часов после заражения КС, подвергшиеся воздействию HV-бактерий, проверяются на относительное увеличение по сравнению с теми, которые подвергаются воздействию бактерий, полученных от субъекта, имеющего

связанное с дисбиозом кожи заболевание, на повышение уровней мРНК для дефенсина  $\beta 4A$ , CYP27b1 (витамин D превращающий фермент), рецептор витамина D (VDR) и антимикробный пептид кателицидин. Оценивают бактерии, происходящие от HV, указанные в таблице 3.

**Пример 8: Культивирование грамотрицательных бактерий от здоровых доноров для оценки барьерной функции у мышей.**

[096] Утрата 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 плотного соединения филаггрина. Изоляты живых бактерий, происходящих из HV, или бактерий, полученных из поражения кожи субъекта, у которого имеется атопический дерматит, местно наносят на уши здоровых мышей, которые впоследствии оценивают на повышенные уровни транскрипции филаггрина, изменение толщины уха и TEWL. Оценивают бактерии, происходящие от HV, указанные в таблице 3. Также оценивают доставку комбинированного средства, как описано в таблице 5.

**Пример 9: Культивирование грамотрицательных бактерий от здоровых доноров для оценки результатов на мышинной модели атопического дерматита.**

[097] MC903, аналог витамина D, при нанесении на уши мышей вызывает AD-подобный дерматит. Изоляты живых бактерий, происходящих от HV, или бактерий, полученных от субъекта, у которого имеется атопический дерматит, местно наносят на уши здоровых мышей перед введением MC903. Толщину уха, индукцию сывороточного IgE, уровни мРНК (филаггрина, дефенсина  $\beta 4A$ , CYP27b1, VDR и кателицидина) сравнивают до и после введения MC903. Оценивают бактерии, происходящие от HV, указанные в таблице 3. Также оценивают доставку комбинированного средства, как описано в таблице 5.

**Пример 10: Получение и характеристика фармацевтического состава *R. mucosa* от здоровых добровольцев.**

[098] Три изолята *R. mucosa* от 3 здоровых добровольцев (HV) выращивают в минимальной среде (бульон R2A, Текнова 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 запасов  $10^4$ ,  $10^5$  и  $10^6$  на мл. Аликвоты разведенных бактериальных образцов высевают на агар R2A (Remel) и инкубируют при температуре  $32^\circ\text{C}$  в течение 48–72 часов для подсчета концентрации КОЕ перед лиофилизацией. Восемьсот микролитров (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 (дисконтные флаконы; для детей) (Labconco). Флаконы/распылители запечатывают, маркируют и хранят при температуре  $-70^\circ\text{C}$  до выдачи пациентам.

[099] Геномы из трех изолятов *R. mucosa* содержат области последовательности, специфические для каждого из трех изолятов, как показано в таблице 7 (основания, специфические для каждого штамма, выделены жирным шрифтом и подчеркнуты).

Таблица 7.

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

[0100] Праймеры, разработанные для амплификации области, в которой идентифицированы специфические для штамма вариации. Для проведения анализа для обнаружения каждого штамма используют специальные наборы TaqMan® SNP Genotyping Assays, отличные от человеческих, набор SM и протокол. Вкратце, ДНК из каждого изолята подвергают ПЦР, в которой праймерами были SEQ ID NO: 4 (CACCGGACAGCAGGCT) и SEQ ID NO: 5 (GCGGTGGCTTAGCATCATC). Продукты амплификации подвергают анализу дискриминации аллелей. В первом сравнении используют следующие репортеры: SEQ ID NO: 6 (CACCCCATCCTCG) и SEQ ID NO: 7 (CACCCCGTCCTCG). Это анализ аллельной дискриминации A/G. Во втором сравнении используют следующие репортеры: SEQ ID NO: 8 (CCCTCCACCCCATCCT) и SEQ ID NO: 9 (CCCTCCACTCCATCCT). Это анализ аллельной дискриминации T/C.

**Пример 11: Модель индуцированного MC903 атопического дерматита у мышей.**

**[0101]** 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 лечили только этанолом. Постепенное образование поражений 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 уши собирают на 15 день для гистопатологической оценки заболевания. Путь введения - через желудочный зонд два раза в день. Субъекты разделены, как показано ниже в таблице 8.

**Таблица 8.**

Группа	Доза	Популяция
	(мг/кг)	N
1. Не получающий лечения контроль (опционально)	0	10
2. Наполнитель	0	10
3. МС903, доза 1	TBD	10
4. МС903, доза 2	TBD	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

**[0102]** Период акклиматизации перед началом лечения составляет не менее пяти дней. Массу тела измеряют перед началом индукции модели, а затем перед каждым дозированием. Базовую 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. 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. Конечную сыворотку 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 однократный и комбинированный способ лечения, как описано в примере 3, таблица 3.

**Пример 12: Модель индуцированного имиквимодом (IMQ) псориаза у мышей.**

**[0103]** Самцов мышей Balb-c подвергали модели псориаза. Животные получают 62,5 мг 5% крема IMQ местно на кожу спины (авторы настоящего изобретения могут выполнить

эту модель, используя уши, если есть ограничения на доступность исследуемых элементов) один раз в день с 1 по 11 день. IMQ вызывает постепенное индуцирование псориазоподобных поражений в коже у мышей, о чем свидетельствует увеличение толщины, появление рубцов и покраснение. Ежедневные наблюдения при жизни проводят со 2 по 12 день, а кожу спины собирают на 12 день для возможной гистопатологической оценки заболевания. Схему дозирования следует начинать за 3 дня до первого применения IMQ в день -3. Введение осуществляют ежедневно путем местного применения. Субъектов разделяют, как показано ниже в таблице 9.

**Таблица 9.**

Исследуемая система:	Группа	Доза	Популяция
		(мг/кг)	N
	1. Не получающий лечения контроль (опционально)	0	10
	2. IMQ + наполнитель	0	10
	3. IMQ + TI, 1	TBD	10
	4. IMQ + TI, 2	TBD	10
	5. IMQ + положительный контроль (крем клобетазол, 0,05%)	62,5 мг/день	10

**[0104]** Субъектам дают период акклиматизации по меньшей мере 5 дней перед началом лечения. Массу тела измеряют один раз перед началом применения IMQ, а затем перед каждым дозированием. 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, показателя эритемы кожи и шкалы шелушения кожи. Образцы кожи, взятые у всех животных при завершении, и анализ на IL13, TNF $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , G-CSF и IL-17 (5plex) с использованием набора Bio-Rad. Заключительные процедуры: на 12 день у всех животных собирают кожу спины и фиксируют в 10% NBF для гистопатологической оценки. При необходимости образцы кожи мгновенно замораживаются для анализа цитокинов. Собирают конечную плазму/сыворотку крови. Выполняют окрашивание H&E кожи спины и/или срезов ушей (одно стекло/животное). Выполняют оценку толщины эпидермиса, паракератоза, акантоза и воспалительного инфильтрата, а также композитный балл. Субъектам вводят однократный и комбинированный способ лечения, как описано в примере 3, таблица 3.

**[0105]** 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 без отхода от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего изобретения могут использоваться 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. Фармацевтическая композиция, содержащая:

метаболит, причем метаболит присутствует в количестве, достаточном для уменьшения кожного дисбиоза у нуждающегося в этом субъекта, и причем метаболит производится из видов грамотрицательных бактерий, которые представлены в большей численности в коже у второго субъекта, который не имеет дисбиоза кожи, по сравнению с численностью видов в коже нуждающегося в этом субъекта, а также фармацевтически приемлемый носитель.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой вид грамотрицательных бактерий включает бактерию рода *Roseomonas*.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, в которой бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, в которой бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой метаболит представляет собой липид.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, в которой липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин

14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой метаболит представляет собой пептид.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой пептид включает Tyr-Leu-Arg.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой метаболит представляет собой сахар.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, в которой сахар включает мальтопентаозу.

13. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой метаболит представляет собой нуклеотид.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, в которой нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая множество различных метаболитов, производимых одним и тем же или разными видами грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, по сравнению с численностью видов в коже субъекта с дисбиозом кожи.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену.

18. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая смесь живых бактерий, причем смесь содержит: по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий, полученный от второго субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи; и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий, полученный от второго

субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, причем по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта.

19. Фармацевтическая композиция по п. 1, причем у субъекта имеется экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, нуммулярная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне.

20. Способ лечения дисбиоза кожи, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-19.

21. Способ по п. 20, при котором фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально.

22. Способ по п. 21, при котором фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления.

23. Способ по п. 20, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю.

24. Способ по п. 20, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели.

25. Способ по п. 20, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день.

26. Способ по п. 20, при котором субъектом является взрослый.

27. Способ по п. 20, при котором субъектом является ребенок.

28. Способ по п. 20, при котором субъектом является младенец.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая:

первое терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство представляет собой метаболит, причем метаболит производится из видов грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, по сравнению с численностью видов в коже второго субъекта, у которого имеется дисбиоз кожи; а также

второе терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство присутствует в количестве для усиления действия второго терапевтического средства при лечении дисбиоза кожи.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Roseomonas*.

31. Фармацевтическая композиция по п. 30, в которой бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*.

32. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой виды грамотрицательных бактерий включают бактерии рода *Pseudomonas*.

33. Фармацевтическая композиция по п. 32, в которой бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*.

34. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид.

35. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой метаболит представляет собой липид.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, в которой липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту.

37. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой метаболит представляет собой пептид.
38. Фармацевтическая композиция по п. 37, в которой пептид включает Tyr-Leu-Arg.
39. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой метаболит представляет собой сахар.
40. Фармацевтическая композиция по п. 39, в которой сахар включает мальтопентаозу.
41. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой метаболит представляет собой нуклеотид.
42. Фармацевтическая композиция по п. 41, в которой нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат.
43. Фармацевтическая композиция по п. 29, содержащая множество различных метаболитов, производимых одним и тем же или разными видами грамотрицательных бактерий, которые более многочисленны в коже субъекта, у которого отсутствует атопический дерматит, по сравнению с численностью видов в коже субъекта, у которого имеется атопический дерматит.
44. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой второе терапевтическое средство представляет собой микроорганизм, ингибитор кальциневрина, антитело, небольшую молекулу или стероид.
45. Фармацевтическая композиция по п. 44, в которой микроорганизм представляет собой вид грамотрицательных бактерий.
46. Фармацевтическая композиция по п. 45, в которой грамотрицательные бактерии включают бактерии рода *Roseomonas*.

47. Фармацевтическая композиция по п. 46, в которой бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*.

48. Фармацевтическая композиция по п. 45, в которой грамотрицательные бактерии включают бактерии рода *Pseudomonas*.

49. Фармацевтическая композиция по п. 48, в которой бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 45-49, в которой грамотрицательные бактерии присутствуют в количестве от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц.

51. Фармацевтическая композиция по п. 29, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения.

52. Фармацевтическая композиция по п. 51, в которой лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену.

53. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой второе терапевтическое средство содержит: по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий, полученный от третьего субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи; и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий, полученный от четвертого субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, причем по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта.

54. Фармацевтическая композиция по п. 29, причем у субъекта, нуждающегося в лечении дисбиоза кожи, имеется экзема, аллергическая экзема, экзема стигматических поверхностей, детская экзема, нуммулярная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне.

55. Способ лечения атопического дерматита, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 29-54.

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

57. Способ по п. 56, при котором фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления.

58. Способ по п. 55, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту не менее чем два раза в неделю.

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

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

61. Способ по п. 55, при котором субъектом является взрослый.

62. Способ по п. 55, при котором субъектом является ребенок.

63. Способ по п. 55, при котором субъектом является младенец.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая:

метаболит, причем метаболит присутствует в количестве, достаточном для уменьшения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта, и причем метаболит производится из видов *Roseomonas* или видов *Pseudomonas*, которые более многочисленны в коже у второго субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, по сравнению с численностью видов в коже нуждающегося в этом субъекта; а также

фармацевтически приемлемый носитель.

65. Фармацевтическая композиция по п. 64, в которой вид *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*.



66. Фармацевтическая композиция по п. 64, в которой вид *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzihabitans*.

67. Фармацевтическая композиция по п. 64, причем у субъекта имеется экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, нуммулярная экзема, дискоидная волчанка, чесука Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне.

68. Фармацевтическая композиция по п. 64, в которой метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболон или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид.

69. Фармацевтическая композиция по п. 64, в которой метаболит представляет собой липид.

70. Фармацевтическая композиция по п. 69, в которой липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту.

71. Фармацевтическая композиция по п. 64, в которой метаболит представляет собой пептид.

72. Фармацевтическая композиция по п. 71, в которой пептид включает Tyr-Leu-Arg.

73. Фармацевтическая композиция по п. 64, в которой метаболит представляет собой сахар.

74. Фармацевтическая композиция по п. 73, в которой сахар включает мальтопентаозу.

75. Фармацевтическая композиция по п. 64, в которой метаболит представляет собой нуклеотид.

76. Фармацевтическая композиция по п. 75, в которой нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат.

77. Фармацевтическая композиция по п. 64, причем композиция находится в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения.

78. Фармацевтическая композиция по п. 77, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену.

79. Фармацевтическая композиция по п. 64, дополнительно содержащая смесь живых бактерий, причем смесь включает в себя: по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий, полученный от второго субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи; и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий, полученный от второго субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, причем по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта.

80. Способ лечения дисбиоза кожи, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 64-79.

81. Способ по п. 80, при котором у субъекта имеется экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, нуммулярная экзема, дискоидная волчанка, чесотка Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне.

82. Способ по п. 80, при котором фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально.

83. Способ по п. 82, при котором фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления.

84. Способ по п. 80, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю.

85. Способ по п. 80, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели.

86. Способ по п. 80, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день.

87. Способ по п. 80, при котором субъектом является взрослый.

88. Способ по п. 80, при котором субъектом является ребенок.

89. Способ по п. 80, при котором субъектом является младенец.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая:

метаболит, причем метаболит присутствует в количестве, достаточном для уменьшения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта, и причем метаболит производится из видов *Roseomonas* или видов *Pseudomonas*, которые более многочисленны в коже у второго субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, по сравнению с численностью видов в коже нуждающегося в этом субъекта; а также

второе терапевтическое средство, причем первое терапевтическое средство присутствует в количестве для усиления действия второго терапевтического средства при лечении дисбиоза кожи.

91. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой вид *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*.

92. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой вид *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*.

93. Фармацевтическая композиция по п. 90, причем у субъекта имеется экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, нуммулярная экзема, дискоидная волчанка, почесуха Бенье, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне.

94. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой метаболит представляет собой N4-ацетиламинобутаналь, 5-этилпентадекан-2,4-дион, метиловый эфир рицинолевой кислоты, ацетат тренболона или N-(2-гидроксиэтил)-11(12)-эпокси-5Z,8Z,14Z-эйкозатриенамид.

95. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой метаболит представляет собой липид.

96. Фармацевтическая композиция по п. 95, в которой липид включает фосфатидилэтаноламин 36:2, фосфатидилхолин 37:0, фосфатидилхолин 37:2, фосфатидилхолин 38:2, фосфатидилхолин(18:2(9Z,12Z)/18:0), фосфатидилэтаноламин 14:0/20:1, фосфатидилэтаноламин 22:1/14:1, фосфатидилэтаноламин 36:2 или 8-кетопальмитиновую кислоту.

97. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой метаболит представляет собой пептид.

98. Фармацевтическая композиция по п. 97, в которой пептид включает Tyr-Leu-Arg.

99. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой метаболит представляет собой сахар.

100. Фармацевтическая композиция по п. 99, в которой сахар включает мальтопентаозу.

101. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой метаболит представляет собой нуклеотид.

102. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой нуклеотид включает 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат.

103. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой второе терапевтическое средство представляет собой микроорганизм, ингибитор кальциневрина, антитело, небольшую молекулу или стероид.

104. Фармацевтическая композиция по п. 103, в которой микроорганизм представляет собой грамотрицательную бактерию.

105. Фармацевтическая композиция по п. 104, в которой грамотрицательные бактерии включают бактерии рода *Roseomonas*.

106. Фармацевтическая композиция по п. 105, в которой бактерия рода *Roseomonas* представляет собой *Roseomonas mucosa*.

107. Фармацевтическая композиция по п. 104, в которой грамотрицательные бактерии включают бактерии рода *Pseudomonas*.

108. Фармацевтическая композиция по п. 107, в которой бактерия рода *Pseudomonas* представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola* или *Pseudomonas oryzae*.

109. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 90-108, в которой грамотрицательные бактерии присутствуют в количестве от  $10^3$  до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц.

110. Фармацевтическая композиция по п. 90, причем композиция представлена в лекарственной форме для местного, ректального или перорального применения.

111. Фармацевтическая композиция по п. 110, причем лекарственная форма для местного применения представляет собой жидкость, крем, гель или пену.

112. Фармацевтическая композиция по п. 90, в которой второе терапевтическое средство включает в себя: по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий, полученный от второго субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи; и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий, полученный от второго субъекта, у которого отсутствует дисбиоз кожи, причем по меньшей мере один штамм грамотрицательных бактерий и по меньшей мере один штамм грамположительных бактерий присутствуют в количестве, достаточном для лечения дисбиоза кожи у нуждающегося в этом субъекта.

113. Способ лечения дисбиоза кожи, предусматривающий: введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 90-112.

114. Способ по п. 113, при котором у субъекта имеется экзема, аллергическая экзема, экзема сгибательных поверхностей, детская экзема, нуммулярная экзема, дискоидная волчанка, чесука Бенъе, псориаз, витилиго, дерматит, атопический дерматит, периоральный дерматит, нейродермит, себорейный дерматит, розацеа или акне.

115. Способ по п. 113, при котором фармацевтическую композицию вводят местно, перорально или ректально.

116. Способ по п. 115, при котором фармацевтическую композицию вводят местно путем распыления.

117. Способ по п. 113, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту по меньшей мере два раза в неделю.

118. Способ по п. 113, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту через день в течение недели.

119. Способ по п. 113, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день.

120. Способ по п. 113, при котором субъектом является взрослый.

121. Способ по п. 113, при котором субъектом является ребенок.

122. Способ по п. 113, при котором субъектом является младенец.

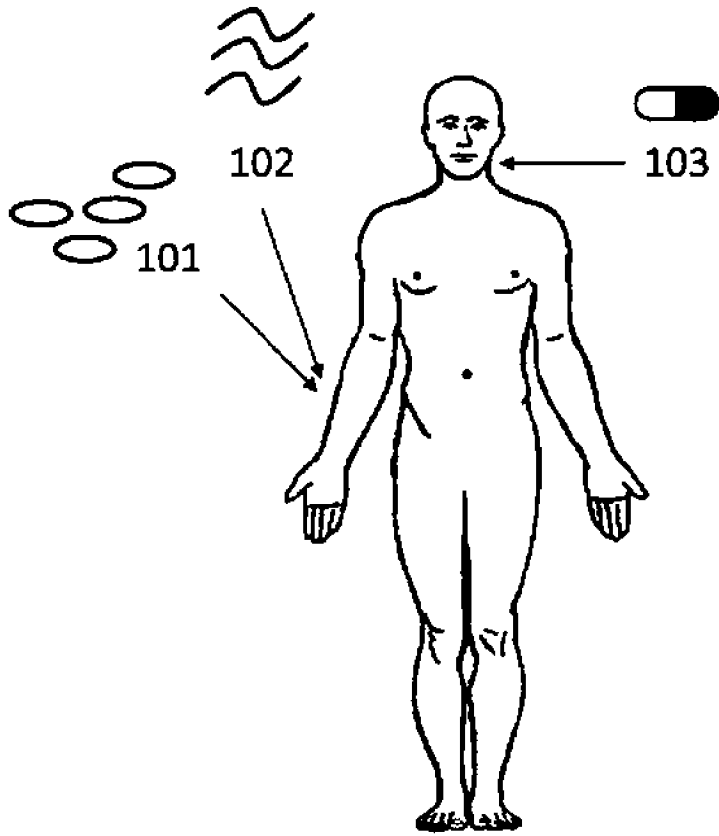
123. Фармацевтическая композиция по любому из вышеуказанных пунктов, в которой по меньшей мере один штамм бактерии *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

124. Фармацевтическая композиция по п. 123, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3.

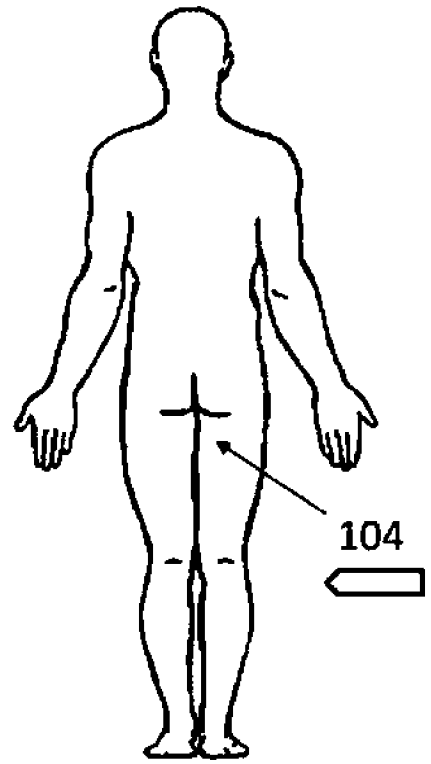
125. Фармацевтическая композиция по п. 123, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* включает изолят RM-A, RM-B или RM-C.

126. Фармацевтическая композиция по п. 123, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* представляет собой изолят RM-A, RM-B или RM-C.

127. Фармацевтическая композиция по п. 123, в которой по меньшей мере один штамм *Roseomonas mucosa* состоит из изолятов RM-A, RM-B и RM-C.



Фиг. 1А



Фиг. 1В