

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190876 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.02

(51) Int. Cl. A61K 35/74 (2015.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.09

(54) КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ШТАММЫ

(31) 18199455.9

(32) 2018.10.09

(33) EP

(86) PCT/EP2019/077332

(87) WO 2020/074569 2020.04.16

(71) Заявитель:
4Д ФАРМА РИСЕРЧ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Малдер Имке Элизабет, Стивенсон
Александр (GB), Джеффри Иан (IE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены композиции, содержащие бактериальный штамм рода Bacteroides, для применения в способе повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты у субъекта.

202190876

A1

A1

202190876

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567902EA/019

КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ШТАММЫ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение относится к области композиций, содержащих бактериальные штаммы, выделенных из пищеварительного тракта млекопитающих, и применению таких композиций при лечении заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Считается, что кишечник человека стерилен *in utero*, но непосредственно после рождения он подвергается воздействию целого ряда материнских микробов и микробов из окружающей среды. После этого наступает динамический период микробной колонизации и сукцессии, на который влияют такие факторы, как способ родоразрешения, окружающая среда, рацион и генотип хозяина, все из которых оказывают влияние на композицию кишечной микробиоты, в частности, в раннем возрасте. Впоследствии микробиота стабилизируется и становится такой как у взрослых [N1]. Микробиота кишечника человека содержит более 1500 различных филотипов, среди которых преобладают два основных типа бактерий (*филы*): Bacteroidetes и Firmicutes [N2]. Успешное симбиотическое взаимодействие в результате бактериальной колонизации человеческого кишечника привело к появлению широкого ряда метаболических, структурных, защитных и других благоприятных функций. Повышенная метаболическая активность колонизированного кишечника гарантирует, что неперевариваемые в ином случае пищевые компоненты расщепляются с высвобождением побочных продуктов, обеспечивая важный источник питательных веществ для хозяина и дополнительные преимущества для здоровья. Аналогично, хорошо известно иммунологическое значение кишечной микробиоты, которое можно проиллюстрировать на примере безмикробных животных, имеющих нарушенную иммунную систему, которая функционально восстанавливается после внесения комменсальных бактерий [N3-N4].

Были зарегистрированы сильные изменения в составе микробиоты при желудочно-кишечных расстройствах, таких как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Например, уровни бактерий Clostridium кластера XIVa снижены у субъектов с ВЗК, тогда как число E. coli повышено, что позволяет предположить наличие сдвига в балансе симбионтов и патобионтов в кишечнике [N5-N6, xi].

Признавая потенциальный положительный эффект, который определенные бактериальные штаммы могут оказывать на кишечник животных, были предложены различные штаммы для лечения различных заболеваний (см., например, [N7-N8]). Ряд штаммов, включая в основном штаммы Lactobacillus и Bifidobacterium, были предложены для использования при лечении различных заболеваний кишечника (см. [N9] для обзора и см. [N10]).

Взаимосвязь между различными штаммами бактерий и различными заболеваниями, а также точное влияние конкретных штаммов бактерий на кишечник, на

системном уровне и на любые конкретные типы заболеваний плохо охарактеризованы, а результаты на сегодняшний день варьируются и вызывают больше вопросов, чем дают ответов [N11].

Хотя термин «дисбиоз» использовался в литературе для общего определения опасных колебаний микробиома, не существует универсального определения того, что является или не является «дисбиозом». Более точным и поддающимся проверке показателем для оценки нарушений в микробиоме является «разнообразие микробиоты». Потеря разнообразия также измеряется по снижению индекса разнообразия Шеннона. Как известно специалистам в данной области техники, индекс разнообразия Шеннона учитывает как численность (т. е. изменения в популяциях различных присутствующих ОТЕ), так и однородность (т. е. насколько численно схожи популяции различных ОТЕ, присутствующих в микробиоме) видов, присутствующих в микробиоме. Значительное отклонение численности или однородности от «здорового» или «нормального» микробиома в популяции приравнивается к дисбиозу.

О снижении разнообразия микробиоты сообщается в недавних исследованиях ожирения, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), синдрома раздраженного кишечника (СРК), диабета 2-го типа и более слабых пожилых людей [xv]. В частности, в публикациях [N12] и [N13] указано то, что снижение разнообразия микробиоты тесно связано с ВЗК, а в публикации [xii] дополнительно обобщены исследования, в которых делается вывод о том, что повышение разнообразия микробиоты оказывает лечебное воздействие при ВЗК.

Повторное внедрение здоровой микробиоты может быть затруднено, поскольку бактерии в кишечнике устойчивы к колонизации. Это составляет проблему при попытках лечения микробиоты больных субъектов путем повышения разнообразия микробиоты [N14]. Предполагается, что сопутствующая потеря микробной метаболической функции является фактором, способствующим возникновению симптомов этих патофизиологий. В отличие от здоровых взрослых, у которых микробиота стабильна, микробиота нездоровых субъектов, например, страдающих ВЗК, СРК и ослабленных пожилых людей, является нестабильной [xi, N15].

Существует требование, чтобы профиль воздействия кишечных бактерий был положительно изменен, чтобы позволить лечение заболеваний или патологических состояний, характеризующихся сниженным разнообразием и/или однородностью микробиоты.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы изобретения разработали новые варианты терапии и профилактики заболеваний и нарушений путем повышения или поддержания разнообразия кишечной микробиоты у субъекта. В частности, изобретатели неожиданно определили, что бактериальные штаммы из рода *Bacteroides* могут быть эффективными в повышении или поддержании разнообразия и/или однородности различных типов бактерий в дистальном отделе кишечника субъекта.

Как описано в примерах, в популяции пациентов с ВЗК, получавших лечение организмом вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, наблюдалось статистически значимое повышение разнообразия и однородности микробиома. Кроме того, примеры демонстрируют, что лечение композициями, содержащими *Bacteroides thetaiotaomicron*, повышало стабильность микробиоты у субъектов с ВЗК на протяжении всего исследования.

Следовательно, в первом варианте осуществления изобретение обеспечивает композицию, содержащую бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в способе повышения или поддержания разнообразия микробиоты. Аналогичным образом, также предложен способ повышения или поддержания разнообразия микробиоты у субъекта, включающий применение бактериального штамма вида *Bacteroides thetaiotaomicron*. Предпочтительно субъект имеет сниженное разнообразие и/или стабильность микробиоты.

Термин «повышение или поддержание разнообразия микробиоты» используется в данном документе для обозначения повышения или поддержания количества различных типов бактерий и/или однородности различных типов бактерий в микробиоте субъекта. В некоторых вариантах осуществления разнообразие микробиоты повышается. В некоторых вариантах осуществления количество различных родов бактерий в микробиоте повышается. В некоторых вариантах осуществления количество различных видов бактерий в микробиоте повышается. В некоторых вариантах осуществления количество различных штаммов бактерий в микробиоте повышается. В некоторых вариантах осуществления разнообразие микробиоты поддерживается. В некоторых вариантах осуществления количество различных родов бактерий в микробиоте поддерживается. В некоторых вариантах осуществления количество различных видов бактерий в микробиоте поддерживается. В некоторых вариантах осуществления количество различных штаммов бактерий в микробиоте поддерживается. В некоторых вариантах осуществления количество родов, видов и штаммов в микробиоте повышается или поддерживается.

Повышение разнообразия микробиоты может быть связано с неацетогенными бактериями. Это также может быть как для ацетогенных, так и для неацетогенных бактерий. Такие бактерии хорошо известны в данной области техники. Вкратце, ацетогенные бактерии производят ацетат как конечный продукт анаэробного дыхания или ферментации.

В некоторых вариантах осуществления потеря, повышение или поддержание разнообразия в микробиоте может быть количественно оценено посредством измеримого снижения, повышения или поддержания, соответственно, количества на основании последовательности или операционных таксономических единиц (ОТЕ) в образце, как правило, определяемого методами секвенирования ампликона 16S рРНК. В некоторых вариантах осуществления потеря разнообразия может быть измерена по уменьшению в индексе разнообразия Шеннона. Напротив, в некоторых вариантах осуществления повышение разнообразия может быть измерено по увеличению в индексе разнообразия

Шеннона. Точно так же в некоторых вариантах осуществления поддержание разнообразия может быть измерено тем же результатом в индексе разнообразия Шеннона.

В некоторых вариантах осуществления повышается однородность различных типов бактерий. В некоторых вариантах осуществления относительная численность различных типов бактерий в микробиоте становится более однородной после введения композиции по изобретению.

Изобретатели также разработали новые варианты терапии и профилактики заболеваний и нарушений путем индукции стабильности кишечной микробиоты. В частности, изобретатели определили, что бактериальные штаммы из рода *Bacteroides* индуцируют стабильность кишечной микробиоты. Под «индукцией стабильности» подразумевается, что разнообразие микробиоты остается стабильным, а также относительное количество различных родов в микробиоте остается стабильным. Таким образом, относительное количество может колебаться на менее чем 10%, менее чем 8%, менее чем 7%, менее чем 6%, менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2% или менее чем 1%.

Стабильность кишечной микробиоты важна, поскольку ряд заболеваний и нарушений, включая СРК и ВЗК, характеризуются сниженной стабильностью микробиоты. Как описано в примерах, пероральное введение композиций, содержащих *Bacteroides thetaiotaomicron*, индуцирует стабильность микробиоты в кале. Следовательно, в дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает композицию, содержащую бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в способе индукции стабильности микробиоты у субъекта. Аналогичным образом, также предлагается способ индукции стабильности микробиоты у субъекта, включающий применение бактериального штамма вида *Bacteroides thetaiotaomicron*.

В некоторых вариантах осуществления относительное количество различных видов бактерий в микробиоте субъекта становится более стабильным после лечения или профилактики композицией по изобретению, например, у субъекта, у которого диагностировано заболевание или нарушение, характеризующееся снижением разнообразия микробиоты. В некоторых вариантах осуществления относительное количество различных родов бактерий в микробиоте субъекта становится более стабильным после лечения или профилактики композицией по изобретению, например, у субъекта, у которого диагностировано заболевание или нарушение, характеризующееся снижением разнообразия микробиоты. Стабильность микробиоты субъекта можно оценивать, сравнивая микробиом из организма субъекта в два разных момента времени. Если есть разница в микробиоме, это может указывать на заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления два разных момента времени разнесены по меньшей мере тремя сутками (например, разделены по меньшей мере 1 неделей, 2 неделями, 1 месяцем, 3 месяцами, 6 месяцами, 1 годом, 2 годами). В некоторых вариантах осуществления два разных момента времени разделены 3-7 сутками, разделены 1-2 неделями, разделены 2-4 неделями, разделены 4-8 неделями, разделены 8-24 неделями,

разделены 24-40 неделями, разделены 40-52 неделями или разделены более 52 неделями. В некоторых вариантах осуществления используется более двух разных моментов времени, например три, четыре, пять или более пяти моментов времени. Подходящие интервалы выбирают между различными моментами времени, например, как указано выше.

Бактериальный штамм может быть *Bacteroides thetaiotaomicron* и предпочтительно представляет собой штамм, депонированный под номером доступа NCIMB 42341. Этот штамм был депонирован в международном депозитарном ведомстве NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Aberdeen, AB21 9YA, Шотландия) 3 декабря 2014 года.

Другой штамм *Bacteroides thetaiotaomicron* для применения в изобретении представляет собой штамм типа ATCC 29148. Последовательности гена 16S рНК для этих штаммов описаны как SEQ ID NO: 2. Еще один предпочтительный штамм *Bacteroides thetaiotaomicron* для применения в изобретении представляет собой штамм, описанный в EP1448995. Номер доступа для последовательности гена 16S рНК штамма *Bacteroides thetaiotaomicron* WAL 2926 представляет собой M58763 (описанный в данном документе как SEQ ID NO: 3). Другие подходящие штаммы *Bacteroides thetaiotaomicron* имеют последовательности 16S рНК SEQ ID NO: 4-12.

В некоторых вариантах осуществления разнообразие, однородность и/или стабильность микробиоты относится к разнообразию, однородности и/или стабильности микробиоты в образце кала от субъекта. В некоторых вариантах осуществления разнообразие, однородность и/или стабильность микробиоты относится к разнообразию и/или стабильности микробиоты в дистальном отделе кишечника субъекта. В некоторых вариантах осуществления разнообразие, однородность и/или стабильность микробиоты относится к разнообразию, однородности и/или стабильности микробиоты в желудочно-кишечном тракте субъекта. В некоторых вариантах осуществления разнообразие, однородность и/или стабильность микробиоты относится к разнообразию, однородности и/или стабильности микробиоты в слепой кишке. В некоторых вариантах осуществления разнообразие, однородность и/или стабильность микробиоты относится к разнообразию, однородности и/или стабильности микробиоты в толстой кишке.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает композицию, содержащую бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного с уровнем разнообразия микробиоты, который снижен по сравнению с разнообразием микробиоты здорового субъекта или популяции здоровых субъектов. Такие заболевания хорошо известны в данной области техники и включают, например, СРК, ВЗК (например, болезнь Крона и язвенный колит) [N16], злокачественное новообразование (например, колоректальное злокачественное новообразование или другие злокачественные новообразования, например, при которых наблюдается снижение разнообразия микробиоты при сопутствующем лечением злокачественного новообразования, включая химиотерапию), ожирение [N17], аутизм, аллергию, целиакию, инфекционные

заболевания и, среди прочего, болезнь «трансплантат против хозяина» [N18]. Изобретение полезно для лечения этих заболеваний. Предпочтительно композиции по изобретению предназначены для применения в лечении ВЗК, в частности болезни Крона или злокачественного новообразования. Хотя эти патологические состояния могут быть связаны со снижением разнообразия и/или стабильности микробиоты, это не является неотъемлемой чертой этих заболеваний, поскольку пациенты могут страдать от них, даже если их разнообразие/стабильность микробиома не затронуты. Квалифицированный специалист может легко установить, снизилось ли у пациента, страдающего каким-либо из этих патологических состояний, разнообразие и/или стабильность микробиоты по сравнению с уровнями у здорового человека или популяции здоровых людей, как более подробно объясняется ниже. Таким образом, в вариантах осуществления изобретения субъект, подлежащий лечению, у которого может быть диагностировано одно или более заболеваний, обсуждаемых в нем, имеет сниженное разнообразие и/или стабильность микробиоты.

В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика с использованием композиции по изобретению приводит к повышению разнообразия, однородности и/или стабильности микробиоты до уровней, соответствующих или превышающих уровни, присутствующие у здорового индивидуума или популяции здоровых индивидуумов. В этом контексте здоровым индивидуумом может представлять собой индивидуум, не страдающий заболеванием, которое связано со снижением разнообразия микробиома. Здоровый индивидуум может быть объектом лечения до появления или диагностики его заболевания; введение композиций по изобретению может привести к разнообразию, однородности или стабильности их микробиома к их прежним уровням, существовавшим до заболевания.

В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика с использованием композиции по изобретению приводит к повышению разнообразия, однородности и/или стабильности микробиоты до уровней, соответствующих или превышающих уровни, присутствующие в популяции здоровых индивидуумов.

В вариантах осуществления изобретения, в которых изменения в разнообразии микробиома определяются применительно к здоровому человеку или популяции здоровых людей, здоровый индивидуум/индивидуумы проживает/проживают в одном и том же географическом регионе (например, проживают в радиусе 200 км, в радиусе 100 км или в радиусе 50 км), что и субъект, имеет такой же/тот же возраст, что и субъект, и/или относится к схожей/той же расе, что и субъект. Аналогичным образом, изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного с уровнем разнообразия микробиоты, который снижен по сравнению с разнообразием микробиоты здорового индивидуума или популяции здоровых индивидуумов, при этом способ включает введение композиции, содержащей бактериальный штамм рода *Bacteroides*.

Уровни разнообразия микробиоты у здорового индивидуума хорошо известны в

данной области техники и могут быть определены квалифицированным специалистом с использованием способов, известных в данной области техники (см., например, публикацию [N19]).

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой младенца или ребенка со сниженным разнообразием микробиоты по сравнению со здоровым младенцем или ребенком (или их популяцией), соответственно. Было замечено, что у некоторых детей, у которых в более позднем возрасте развивается заболевание, связанное со снижением разнообразия микробиоты, в возрасте 1 недели наблюдается сниженное разнообразие фекальной микробиоты [N20]. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления возраст младенца составляет менее 1 недели, менее 2 недель, менее одного месяца, менее двух месяцев или менее четырех месяцев. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой младенца, рожденного не естественным путем. Например, в некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой младенца, родившегося путем кесарева сечения. Сообщалось также о снижении разнообразия микробиоты у ослабленных пожилых людей. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пожилого субъекта, например, ослабленного пожилого субъекта. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 65 или более лет (например, 70 или более, 75 или более, 80 или более, 85 или более или 90 или более лет) [xv]. Субъект также может быть подростком. Например, возраст субъекта может составлять от 10 до 19 лет.

Было подсчитано, что здоровый индивидуум имеет около 101 различных видов бактерий и 195 различных бактериальных штаммов в своей микробиоте [N21]. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для применения в лечении субъекта, имеющего менее 101 различных видов бактерий (например, менее 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 или 70 видов бактерий) и/или менее 195 различных штаммов (например, менее 194, 193, 192, 191, 190, 189, 188, 187, 186, 185, 183, 180, 175, 170, 165, 160, 150, 140 бактериальных штаммов) в его микробиоте. В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 80 видов бактерий (например, более 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 видов бактерий) или до 101 вида бактерий. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 90 видов бактерий. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 95 видов бактерий. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 97 видов бактерий. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 99 видов бактерий. В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 160 бактериальных штаммов (например, более чем 165, 170,

185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193 или 194 видов бактерий) или до 195 бактериальных штаммов. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 175 бактериальных штаммов. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 185 бактериальных штаммов. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты до более чем 190 бактериальных штаммов.

В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты по меньшей мере на один род бактерий (например, на по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять родов бактерий). В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты по меньшей мере на один вид бактерий (например, на по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, 12, 15, 17 или 20 видов бактерий). В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика приводит к повышению разнообразия микробиоты на по меньшей мере на бактериальный штамм (например, на по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, 12, 15, 17, 20 или 25 бактериальных штаммов).

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает композицию, содержащую бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного со сниженной стабильностью микробиоты по сравнению со стабильностью микробиоты у здорового субъекта (или по сравнению с популяцией здоровых субъектов). Под «сниженной стабильностью микробиоты» подразумевается, что разнообразие микробиоты не остается таким стабильным, а также относительное количество различных родов в микробиоте не остается таким стабильным, как стабильность, наблюдаемая у здорового субъекта или в популяции здоровых субъектов. В некоторых вариантах осуществления индукция стабильности микробиоты приводит к индукции стабильности до уровня, аналогичного тому, который присутствует у здорового субъекта или в популяции здоровых субъектов. В некоторых вариантах осуществления индукция стабильности микробиоты приводит к индукции стабильности до того же уровня, который присутствует у здорового субъекта или в популяции здоровых субъектов.

Аналогичным образом, изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного со сниженной стабильностью микробиоты, причем способ включает введение композиции, содержащей бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*. Например, патогенез некоторых заболеваний или нарушений характеризуется сниженной стабильностью микробиоты. Примерами таких заболеваний и нарушений являются СРК, ВЗК, диабет (например, диабет 2-го типа), аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания и метаболические заболевания/нарушения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления

изобретение обеспечивает композицию, содержащую бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного со сниженной стабильностью микробиоты, причем лечение или профилактика включает индукцию стабильности микробиоты. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбрано из СРК, ВЗК, диабета (например, диабета 2-го типа), аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и метаболических заболеваний/нарушений. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой СРК или ВЗК. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Крона. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает композицию, содержащую бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в способе лечения или профилактики СРК или ВЗК (в частности, болезни Крона), причем лечение или профилактика включает индукцию стабильности микробиоты. В таких вариантах осуществления композицию можно вводить субъекту, имеющему сниженное разнообразие и/или стабильность микробиоты.

В некоторых вариантах осуществления изобретение предложен способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного с уровнем разнообразия и/или однородности микробиоты, который снижается по сравнению с разнообразием микробиоты здорового субъекта или популяции здоровых субъектов, при этом способ включает диагностирование у субъекта снижения уровня разнообразия микробиоты и после этого, если снижение уровня разнообразия микробиоты присутствует, введение субъекту композиции, содержащей бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного со сниженной стабильностью микробиоты по сравнению со стабильностью микробиоты у здорового субъекта, при этом способ включает диагностирование у субъекта снижения стабильности микробиоты и после этого, если снижение стабильности присутствует, введение субъекту композиции, содержащей бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Также можно использовать штаммы, близкие к виду *Bacteroides thetaiotaomicron*. Такие бактериальные штаммы могут иметь последовательность 16s рНК, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности 16s рНК бактериального штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*. Предпочтительно бактериальный штамм имеет последовательность 16s рНК, которая на по меньшей мере 95%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична любой из SEQ ID NO: 1-12, предпочтительно SEQ ID NO: 1. Предпочтительно, бактериальный штамм имеет последовательность 16s рНК SEQ ID NO: 1. Наиболее предпочтительно бактериальный штамм в композиции представляет собой штамм *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированный под номером доступа NCIMB 42341.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению предназначена

для перорального введения. Пероральное введение штаммов по изобретению может быть эффективным для повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты. Также пероральное введение удобно для субъектов и практикующих врачей и позволяет осуществлять доставку в кишечник и/или его частичную или полную колонизацию.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению содержит одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению содержит штамм бактерий, который был лиофилизирован. Лيوфилизация представляет собой эффективный и удобный метод получения стабильных композиций, которые позволяют осуществлять доставку бактерий, и в примерах показано, что она обеспечивает эффективные композиции.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает пищевой продукт, содержащий композицию, описанную выше.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает вакцинную композицию, включающую композицию, описанную выше.

Кроме того, изобретение обеспечивает способ повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты и, таким образом, лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных со сниженным разнообразием микробиоты и/или со сниженной стабильностью микробиоты, включающий введение композиции, содержащей бактериальный штамм рода *Bacteroides*.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: Влияние лечения Thetanix на разнообразие микробиоты с использованием наблюдаемых видов и показателей разнообразия Шеннона

Фиг. 2: Влияние Thetanix на однородность микробиоты

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Бактериальные штаммы

Композиции по изобретению содержат бактериальный штамм рода *Bacteroides*. Примеры демонстрируют, что бактерии этого рода полезны для повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты. Предпочтительными бактериальными штаммами являются виды *Bacteroides thetaiotaomicron*, в частности, бактерия, депонированная под номером доступа NCIMB 42341.

Bacteroides представляет собой род грамотрицательных облигатных анаэробных бактерий. Виды *Bacteroides* не являются эндоспорообразующими бациллами и могут быть подвижными или неподвижными, в зависимости от вида.

Bacteroides thetaiotaomicron был впервые описан в 1912 году под названием *Bacillus thetaiotaomicron* и перенесен в род *Bacteroides* в 1919 году. Первоначально он был выделен из фекалий взрослого человека. *Bacteroides thetaiotaomicron* запускает ядерный экспорт субъединицы RelA ядерного фактора «каппа-би» (НК-В), важного фактора ядерной транскрипции, тем самым ограничивая транскрипцию нижестоящих

провоспалительных генов и синтез воспалительных факторов, включая интерлейкин (ИЛ)-9 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α).

Ожидается, что бактериальные штаммы, близкие к штамму, протестированному в примерах, также будут эффективны для повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты. В определенных вариантах осуществления бактериальный штамм для применения в изобретении имеет последовательность 16s рРНК, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности 16s рРНК бактериального штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*. Предпочтительно бактериальный штамм для применения в изобретении имеет последовательность 16s рРНК, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 1. Предпочтительно бактериальный штамм для применения в изобретении имеет последовательность 16s рРНК, которая имеет последовательность SEQ ID NO: 1. Предпочтительно бактериальный штамм для применения в изобретении принадлежит роду *Bacteroides*.

Ожидается, что бактериальные штаммы, которые являются биотипами бактерии, депонированной под номером доступа NCIMB 42341, также будут эффективны для повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты. Биотип представляет собой близкородственный штамм, который имеет такие же или очень похожие физиологические и биохимические характеристики.

Штаммы, которые являются биотипами бактерии, депонированной под номером доступа NCIMB 42341, и которые подходят для применения в изобретении, могут быть идентифицированы путем секвенирования других нуклеотидных последовательностей бактерии, депонированной под номером доступа NCIMB 42341. Например, можно секвенировать практически весь геном, и штамм биотипа для применения в изобретении может иметь по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентичности последовательности на протяжении по меньшей мере 80% всего генома (например, на протяжении по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или всего генома). Например, в некоторых вариантах осуществления штамм биотипа имеет по меньшей мере 98% идентичности последовательностей на протяжении по меньшей мере 98% своего генома или по меньшей мере 99% идентичности последовательностей на протяжении 99% своего генома. Другие подходящие последовательности для применения при идентификации штаммов биотипов могут включать hsp60 или повторяющиеся последовательности, такие как BOX, ERIC, (GTG)₅, или REP, или [N22]. Штаммы биотипа могут иметь такие последовательности по меньшей мере 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентичности последовательности с соответствующей последовательностью бактерии, депонированной под номером доступа NCIMB 42341. В некоторых вариантах осуществления штамм биотипа имеет последовательность, идентичную последовательности по меньшей мере 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% соответствующей последовательности штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341, и содержит последовательность 16S рРНК, который на по меньшей мере 99% идентична

(например, на по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9% идентична) SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления штамм биотипа имеет последовательность, идентичную последовательности по меньшей мере 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% соответствующей последовательности штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341, и имеет последовательность 16S рРНК SEQ ID NO: 1.

Альтернативно, штаммы, которые представляют собой биотипы бактерии, депонированной под номером доступа NCIMB 42341, и которые подходят для применения в изобретении, могут быть идентифицированы с использованием депозита с номером доступа NCIMB 42341 и анализа рестрикционных фрагментов и/или анализа методом ПЦР, например, с использованием флуоресцентного анализа полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (FAFLP; англ. «fluorescent amplified fragment length polymorphism») и ПЦР-фингерпринтинга повторяющихся элементов ДНК (rep), или профилирования белков, или частичного секвенирования 16S или 23s рДНК. В предпочтительных вариантах осуществления такие способы можно применять для идентификации других штаммов *Bacteroides thetaiotaomicron*.

В определенных вариантах осуществления штаммы, которые представляют собой биотипы бактерии, депонированной под номером NCIMB 42341, и которые подходят для применения в изобретении, представляют собой штаммы, которые обеспечивают тот же образец, что и бактерия, депонированная под номером доступа NCIMB 42341, при анализе рестрикционного анализа амплифицированных рибосомных ДНК (ARDRA, англ.: amplified ribosomal DNA restriction analysis), например, при использовании рестрикционного фермента *Sau3AI* (в отношении типовых способов и руководства смотрите, например [N23]). Альтернативно, штаммы биотипа идентифицируют как штаммы, которые имеют те же модели ферментации углеводов, что и бактерия, депонированная под номером доступа NCIMB 42341.

Другие виды *Bacteroides*, которые используются в композициях и способах по изобретению, такие как биотипы бактерий, депонированных под номером доступа NCIMB 42341, могут быть идентифицированы с использованием любого подходящего способа или стратегии. Например, штаммы для применения в изобретении могут быть идентифицированы путем культивирования бактерий и введения крысам для тестирования в анализе вздутия живота. В частности, в изобретении могут быть использованы бактериальные штаммы, которые имеют сходные модели роста, метаболический тип и/или поверхностные антигены с бактерией, депонированной под номером доступа NCIMB 42341. Подходящий штамм будет иметь модулирующую активность микробиоты, сравнимую со штаммом NCIMB 42341. В частности, штамм биотипа будет вызывать эффекты на микробиоту, сравнимые с эффектами, показанными в Примерах.

Особенно предпочтительным штаммом по изобретению является штамм *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированный под номером доступа NCIMB 42341. Это иллюстративный штамм, протестированный в примерах и продемонстрировавший свою

эффективность в отношении повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты. Следовательно, в изобретении предложена клетка, такая как выделенная клетка, штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341, или его производное, для применения в терапии, в частности, для лечения заболеваний и нарушений, описанных в данном документе.

Производное штамма может быть дочерним штаммом (потомством) или штаммом, культивируемым (субклонированным) из исходного. Производное штамма по изобретению может быть модифицированным, например, на генетическом уровне без снижения биологической активности. В частности, производный штамм по изобретению терапевтически активен. Производный штамм будет иметь модулирующую активность микробиоты, сравнимую с исходным штаммом. В частности, производный штамм будет вызывать эффекты на микробиоту, сравнимые с эффектами, показанными в Примерах, которые могут быть идентифицированы с использованием протоколов культивирования и введения, описанных в примерах. Производное штамма NCIMB 42341, как правило, представляет собой биотип штамма NCIMB 42341.

Ссылки на клетки штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341, охватывают любые клетки, которые имеют те же характеристики безопасности и терапевтической эффективности, что и штаммы, депонированные под номером доступа NCIMB 42341, и такие клетки охватываются данным изобретением.

В предпочтительных вариантах осуществления бактериальные штаммы в композициях по изобретению являются жизнеспособными и способными к частичной или полной колонизации кишечника.

Применение в терапевтических целях

В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в повышении разнообразия, однородности микробиоты и/или в индукции стабильности микробиоты. Снижение разнообразия или однородности микробиоты и/или снижение стабильности микробиоты связаны с многочисленными патологическими состояниями и нарушениями, как обсуждалось выше, и примеры демонстрируют, что композиции по изобретению могут быть эффективными в отношении повышения разнообразия и однородности микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты. Соответственно, заболевание или нарушение, подлежащее лечению или профилактике с помощью композиции по изобретению, предпочтительно представляет собой заболевание или нарушение, связанное с уровнем разнообразия и/или однородности микробиоты, который снижается по сравнению с разнообразием и/или однородностью микробиоты у здорового субъекта, и/или заболевание или нарушение, которое связано со снижением стабильности микробиоты. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение может быть связано с уровнем разнообразия и/или однородности микробиоты, который снижен по сравнению с разнообразием микробиоты у здорового субъекта, а также может быть связан со снижением стабильности

микробиоты.

В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в повышении разнообразия микробиоты, однородности и/или индукции стабильности микробиоты у пациентов, у которых диагностировано заболевание или нарушение, выбранное из СРК, ВЗК (включая болезнь Крона), злокачественного новообразования (включая колоректальное злокачественное новообразование) необязательно у пациентов, получающих сопутствующие противораковые терапии, такие как химиотерапия, ожирение, диабет 2-го типа, одно или более инфекционных заболеваний, одно или более аллергических заболеваний, одно или более аутоиммунных заболеваний и одно или более метаболических заболеваний/нарушений. Также предусмотрено применение композиций по изобретению для повышения разнообразия, однородности микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты у пациентов, у которых диагностированы другие заболевания и нарушения. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике СРК или ВЗК. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике СРК. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике ВЗК. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике одного или более аллергических заболеваний. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике злокачественного новообразования, необязательно у пациентов, которым проводится сопутствующая противораковая терапия. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике ожирения. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике одного или более инфекционных заболеваний. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике одного или более аутоиммунных заболеваний. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике одного или более метаболических заболеваний/нарушений. Предпочтительно лечение или профилактика включает повышение разнообразия микробиоты и/или индукцию стабильности микробиоты у субъекта. Предпочтительно заболевание, которое лечат, представляет собой болезнь Крона.

В определенных вариантах осуществления одно или более инфекционных заболеваний выбраны из вирусного, бактериального заболевания или микоза. В определенных вариантах осуществления одно или более аллергических заболеваний представляют собой астму. В определенных вариантах осуществления одно или более метаболических заболеваний/нарушений выбраны из диабета, например, сахарного

диабета 2-го типа и ожирения. В определенных вариантах осуществления одно или более аутоиммунных заболеваний выбраны из рассеянного склероза и ревматоидного артрита.

В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике СРК, ВЗК (включая болезнь Крона), ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний или одного или более метаболических заболеваний/нарушений за счет повышения разнообразия микробиоты в микробиоте. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике СРК или ВЗК путем индукции стабильности микробиоты. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике ВЗК путем индукции стабильности микробиоты.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретение обеспечивает композицию, содержащую бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в лечении или профилактике ВЗК, СРК, ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний или одного или более метаболических заболеваний/нарушений, лечение или профилактика которых включает повышение разнообразия микробиоты и/или индукцию стабильности микробиоты у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает композицию, содержащую бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, выбранного из СРК, ВЗК, ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний и одного или более метаболических заболеваний/нарушений. В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, выбранного из СРК, ВЗК, ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний и одного или более метаболических заболеваний/нарушений, включающий введение композиции, содержащей штамм бактерий вида *Bacteroides thetaiotaomicron*.

В предпочтительных вариантах осуществления композиции по изобретению содержат бактерию, депонированную под номером доступа NCIMB 42341, и предназначены для применения в повышении разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты у субъекта при лечении ВЗК, СРК, ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний, или одного или более метаболических заболеваний/нарушений. В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления композиции по изобретению содержат бактерии, депонированные под номером доступа NCIMB 42341, и предназначены для применения в лечении или

профилактике ВЗК, СРК, ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний, или одного или более метаболических заболеваний/нарушений за счет повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты.

В определенных вариантах осуществления патогенез заболевания или нарушения влияет на кишечник. В некоторых вариантах осуществления патогенез заболевания или нарушения не влияет на кишечник. В некоторых вариантах осуществления патогенез заболевания или нарушения не локализован в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика происходит на участке, отличном от кишечника. В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика происходит в кишечнике, а также на участке, отличном от кишечника. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение носит системный характер.

В определенных вариантах осуществления композиции предназначены для применения у субъектов, которые демонстрируют или, как ожидается, будут демонстрировать сниженные уровни разнообразия микробиоты, например, по сравнению со здоровым субъектом или популяцией здоровых субъектов. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для применения в лечении субъекта, имеющего менее 101 различного вида бактерий (например, менее 100, 99, 98, 97, 96, 95, 93, 90, 85, 80, 75 или 70 видов бактерий) и/или менее 195 различных штаммов (например, менее 193, 190, 187, 185, 183, 180, 175, 170, 165, 160, 150, 140 бактериальных штаммов) в его микробиоте. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для применения в лечении субъекта, кишечная микробиота которого имеет на по меньшей мере один род бактерий (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 родов бактерий) меньше, чем у здорового субъекта или по сравнению с популяцией здоровых субъектов. В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика включает стадию диагностирования у субъекта снижения уровня разнообразия микробиоты и после этого, если снижение уровня разнообразия микробиоты присутствует, лечение субъекта композицией в соответствии с изобретением.

В определенных вариантах осуществления композиции предназначены для применения у субъектов, которые демонстрируют или, как ожидается, будут демонстрировать сниженную стабильность микробиоты. В некоторых вариантах осуществления композиции предназначены для применения у субъектов, которые демонстрируют или, как ожидается, будут демонстрировать сниженную стабильность микробиоты, например, по сравнению со здоровым субъектом или популяцией здоровых субъектов. В некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика включает стадию диагностирования у субъекта снижения стабильности микробиоты и после этого, если снижение стабильности присутствует, лечение субъекта композицией в соответствии с изобретением.

В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой младенца.

В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой ребенка. В определенных вариантах осуществления субъект является взрослым. Субъект может быть подростком, например, субъектом в возрасте от 10 до 19 лет.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой здорового субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления, в которых композиция используется для профилактики заболевания или нарушения, субъект является здоровым субъектом, необязательно здоровым субъектом, который был идентифицирован как подверженный риску развития заболевания или нарушения, которое характеризуется снижением разнообразия микробиоты.

В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал, получает или будет получать противораковое лечение, например, химиотерапию. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика включает введение композиции по изобретению после, вместе с или до противоракового лечения.

В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал, получает или будет получать лечение антибиотиками. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение или профилактика включает введение композиции по изобретению после, вместе или до лечения антибиотиками. Композиция по изобретению и один или более антибиотиков могут быть предназначены для раздельного, одновременного или последовательного введения.

Лечение или профилактика может относиться, например, к облегчению степени тяжести симптомов или уменьшению частоты обострений или диапазона триггерных факторов, которые являются проблемой для субъекта.

Бактерии из микробиоты можно обнаружить в кале субъекта, используя стандартные методики, такие как методики кПЦР, используемые в примерах.

Способы применения

Предпочтительно композиции по изобретению предназначены для введения в желудочно-кишечный тракт, чтобы обеспечить возможность доставки и/или частичной или полной колонизации кишечника бактериальным штаммом по изобретению. Как правило, композиции по изобретению вводят перорально, но их можно вводить ректально, интраназально, буккально или сублингвально.

В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению можно вводить в виде пены, спрея или геля.

В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению можно вводить в виде суппозитория, такого как ректальный суппозиторий, например, в форме композиции на основе масла теоброма (какао-масла), синтетического твердого жира (например, суппоцира, витепсола), глицеро-желатина, полиэтиленгликоля или мыльного глицерина.

В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению можно вводить в желудочно-кишечный тракт через трубку, такую как назогастральный зонд, орогастральный зонд, желудочный зонд, трубка для еюностомии (J-трубки), чрескожной

эндоскопической гастростомии (ЧЭГ), или через порт, такой как порт-система в области грудной стенки, которая обеспечивает доступ к желудку, тонкой кишке, и другие подходящие порты доступа.

Композиции по изобретению можно вводить один раз или же их можно вводить последовательно как часть схемы лечения. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению вводят ежедневно. Примеры демонстрируют, что ежедневное введение обеспечивает успешную доставку и клинические преимущества.

В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению вводят регулярно, например, ежедневно, каждые двое суток или еженедельно в течение длительного периода времени, например, в течение по меньшей мере одной недели, двух недель, одного месяца, двух месяцев, шести месяцев, или одного года.

В некоторых вариантах осуществления лечение по изобретению сопровождается оценкой микробиоты кишечника субъекта. Лечение можно повторять, если не достигнута доставка и/или частичная или полная колонизация штаммом изобретения таким образом, что не наблюдается эффективность, или лечение можно прекратить, если доставка и/или частичная или полная колонизация является успешной и наблюдается эффективность.

В определенных вариантах осуществления композицию по изобретению можно вводить беременному животному, например, млекопитающему, такому как человек, для профилактики снижения уровня разнообразия микробиоты и/или снижения стабильности микробиоты, развивающейся у ее ребенка в утробе матери и/или после его рождения.

Композиции по изобретению можно вводить субъекту, у которого диагностировано сниженное разнообразие микробиоты по сравнению со здоровым субъектом и/или сниженная стабильность микробиоты или заболевание или нарушение, связанное со сниженным разнообразием микробиоты по сравнению со здоровым субъектом и/или сниженная стабильность микробиоты, или который был идентифицирован как подверженный риску снижения разнообразия микробиоты по сравнению со здоровым субъектом и/или снижения стабильности микробиоты. Композиции также можно вводить в качестве профилактической меры для профилактики развития снижения разнообразия микробиоты по сравнению со здоровым субъектом и/или снижения стабильности микробиоты у здорового субъекта.

Композиции по изобретению можно вводить субъекту, который был идентифицирован как имеющий аномальную кишечную микробиоту. Например, у субъекта может быть снижена или отсутствовать колонизация *Bacteroides*, и в частности *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Композиции по изобретению можно вводить в виде пищевого продукта, например, в виде пищевой добавки.

Как правило, композиции по изобретению предназначены для лечения людей, хотя их можно использовать для лечения животных, включая млекопитающих с однокамерным желудком, таких как домашняя птица, свиньи, кошки, собаки, лошади или кролики. Композиции по изобретению можно применять для повышения роста и

производительности животных. При введении животным можно использовать принудительное кормление через зонд.

Композиции

В общем случае композиция по изобретению содержит бактерии. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиция составлена в лиофилизированной форме. Например, композиция по изобретению может содержать гранулы или желатиновые капсулы, например, твердые желатиновые капсулы, содержащие штамм бактерий по изобретению.

Предпочтительно композиция по изобретению содержит лиофилизированные бактерии. Лيوфилизация бактерий является хорошо известной процедурой, а соответствующее руководство доступно, например, по ссылкам [N24-N25]. Примеры демонстрируют, что лиофилизированные композиции являются особенно эффективными.

В альтернативном варианте композиция по изобретению может содержать живую, активную бактериальную культуру.

В некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм в композиции по изобретению не был инактивирован, например, не был инактивирован нагреванием. В некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм в композиции по изобретению не был убит, например, не был убит нагреванием. В некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм в композиции по изобретению не был ослаблен, например, не был ослаблен нагреванием. Например, в некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм в композиции по изобретению не был убит, инактивирован и/или ослаблен. Например, в некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм в композиции по изобретению является живым. Например, в некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм в композиции по изобретению является жизнеспособным. Например, в некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм в композиции по изобретению способен частично или полностью колонизировать кишечник. Например, в некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм в композиции по изобретению является жизнеспособным и способен частично или полностью колонизировать кишечник.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смесь живых бактериальных штаммов и бактериальных штаммов, которые были убиты.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция по изобретению инкапсулирована для обеспечения доставки бактериального штамма в кишечник. Инкапсуляция защищает композицию от деградации до доставки в целевую локацию за счет, например, разрушения вследствие химического или физического воздействия, такого как давление, ферментативная активность или физическая дезинтеграция, которое может быть обусловлено изменениями в pH. Можно использовать любой подходящий способ инкапсуляции. Типовые методики инкапсуляции включают включение в пористую матрицу, прикрепление или адсорбцию к поверхности твердого носителя, самоагрегацию посредством флокуляции или захват перекрестно-сшивающими агентами и механическое

удержание за микропористой мембраной или в микрокапсуле. Руководство по инкапсуляции, которое может быть полезно при приготовлении композиций по изобретению, доступно, например, по ссылкам [N26] и [N27].

Композицию можно вводить перорально и она может иметь форму таблетки, капсулы или порошка. Предпочтительными являются инкапсулированные продукты, так как *Blautia* является анаэробом. Можно включать другие ингредиенты (например, такие как витамин С) в качестве поглотителей кислорода и пребиотических субстратов для улучшения доставки и/или частичной или полной колонизации, а также выживаемости *in vivo*. В альтернативном варианте пробиотическую композицию по изобретению можно вводить перорально в качестве пищевого или питательного продукта, такого как ферментированный молочный продукт на основе молока или молочной сыворотки, или в виде фармацевтического продукта.

Композиция может быть составлена в виде пробиотика.

Композиция по изобретению содержит терапевтически эффективное количество бактериального штамма по изобретению. Терапевтически эффективное количество бактериального штамма является достаточным для оказания благоприятного действия на субъекта. Терапевтически эффективное количество бактериального штамма может быть достаточным для осуществления доставки и/или частичной или полной колонизации кишечника субъекта.

Подходящая суточная доза бактерий, например, для взрослого человека, может составлять от около 1×10^3 до около 1×10^{11} колониеобразующих единиц (КОЕ); например, от около 1×10^7 до около 1×10^{10} КОЕ; в другом примере от около 1×10^8 до около 1×10^{10} КОЕ; в другом примере от около 1×10^7 до около 1×10^{11} КОЕ; в другом примере от около 1×10^8 до около 1×10^{11} КОЕ; в другом примере от около 1×10^6 до около 1×10^{10} КОЕ.

В некоторых вариантах осуществления доза бактерий составляет по меньшей мере 10^9 клеток в день, например, по меньшей мере 10^{10} , по меньшей мере 10^{11} или по меньшей мере 10^{12} клеток в день.

В определенных вариантах осуществления композиция содержит бактериальный штамм в количестве от около 1×10^6 до около 1×10^{11} КОЕ /г по отношению к массе композиции; например, от около 1×10^8 до около 1×10^{10} КОЕ/г. Доза может составлять, например, 1 г, 3 г, 5 г и 10 г. В предпочтительных вариантах осуществления композиция содержит бактериальный штамм в количестве от около 1×10^6 до около $1 \times 10^{9,5}$.

Как правило, пробиотик, такой как композиция по изобретению, необязательно комбинируют с по меньшей мере одним подходящим пребиотическим соединением. Пребиотическое соединение обычно представляет собой неперевариваемый углевод, такой как олиго- или полисахарид, или сахарный спирт, который не расщепляется и не всасывается в верхней части пищеварительного тракта. Известные пребиотики включают коммерческие продукты, такие как инулин и трансгалакто-олигосахариды.

В некоторых вариантах осуществления пробиотическая композиция по настоящему изобретению содержит пребиотическое соединение в количестве от около 1 до около 30

мас.% по отношению к общей массе композиции (например, от 5 до 20 мас.%). Углеводы могут быть выбраны из группы, состоящей из фрукто-олигосахаридов (или ФОС), короткоцепочечных фрукто-олигосахаридов, инулина, изомальт-олигосахаридов, пектинов, ксило-олигосахаридов (или КОС), хитозан-олигосахаридов (или ХОС), бета-глюканов, модифицированных аравийской камедью и резистентных крахмалов, полидекстрозы, D-тагатозы, волокон акации, волокон рожкового дерева, овса и цитрусовых. В одном аспекте пребиотики представляют собой короткоцепочечные фрукто-олигосахариды (для упрощения называемые в данном документе ФОСк-ц.у); указанные ФОСк-ц.у являются неперевариваемыми углеводами, в общем случае получаемыми посредством преобразования свекольного сахара и содержащими молекулу сахарозы, к которой присоединены три молекулы глюкозы.

Композиции по изобретению могут содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители. Примеры таких подходящих эксципиентов можно найти по ссылке [N28]. Приемлемые носители или разбавители для терапевтического применения хорошо известны в фармацевтической области и описаны, например, в ссылке [N29]. Примеры подходящих носителей включают лактозу, крахмал, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т. п. Примеры подходящих разбавителей включают этанол, глицерин и воду. Выбор фармацевтического носителя, эксципиента или разбавителя можно осуществлять в соответствии с предполагаемым путем введения и стандартной фармацевтической практикой. Фармацевтические композиции могут содержать в качестве эксципиента или разбавителя, или в дополнение к ним любые подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, вещества для пленочного покрытия, солюбилизующие агенты. Примеры подходящих связующих веществ включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза, безводная лактоза, лактоза, препятствующая слеживанию и комкованию, бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль. Примеры подходящих смазывающих веществ включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т. п. В фармацевтической композиции могут присутствовать консерванты, стабилизаторы, красители и даже ароматизирующие агенты. Примеры консервантов включают бензоат натрия, сорбиновую кислоту, цистеин и сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты. Также можно использовать антиоксиданты и суспендирующие агенты. Еще одним примером подходящего носителя является сахароза. Еще одним примером консерванта является цистеин.

Композиции по изобретению можно готовить в виде пищевого продукта. Например, пищевой продукт может иметь питательную ценность помимо терапевтического эффекта по изобретению, например, как в пищевой добавке. Аналогично, пищевой продукт можно приготовить, чтобы усилить вкус композиции по изобретению или чтобы сделать композицию более привлекательной для употребления за

счет большей схожести с обычным пищевым продуктом, чем с фармацевтической композицией. В определенных вариантах осуществления композиция по изобретению составлена в виде продукта на основе молока. Термин «продукт на основе молока» означает любой жидкий или полутвердый продукт на основе молока или молочной сыворотки, имеющий разное содержание жира. Продукт на основе молока может представлять собой, например, коровье молоко, козье молоко, овечье молоко, сепарированное молоко, цельное молоко, молоко, восстановленное из сухого молока и сыворотки без какой-либо обработки, или обработанный продукт, такой как йогурт, свернувшееся молоко, сырную массу, кислое молоко, кислое цельное молоко, кефир и другие кисломолочные продукты. Другая важная группа включает молочные напитки, такие как напитки на основе молочной сыворотки, ферментированное молоко, сгущенное молоко, молоко для младенцев или детей; молоко с вкусовыми наполнителями, мороженое; молокосодержащие пищевые продукты, такие как конфеты.

В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению содержат один штамм или вид бактерий и не содержат никаких других штаммов или видов бактерий. Такие композиции могут содержать только *de minimis* или биологически нерелевантные количества других бактериальных штаммов или видов. Такие композиции могут представлять собой культуру, или лиофилизат, которые практически не содержат другие виды организмов.

В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению содержат один или более бактериальных штаммов рода *Bacteroides* и не содержат каких-либо других бактериальных родов или содержат только минимальные или биологически несущественные количества бактерий другого рода. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению содержат один вид *Bacteroides*, предпочтительно *Bacteroides thetaiotaomicron*, и не содержат каких-либо других видов бактерий или содержат только минимальные или биологически несущественные количества бактерий других видов. В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению содержат один штамм *Bacteroides*, например, *Bacteroides thetaiotaomicron* NCIMB 42341, и не содержат каких-либо других бактериальных штаммов или видов или содержат только минимальные или биологически несущественные количества бактерий другого штамма или вида.

В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат более одного штамма или вида бактерий. Например, в некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат более одного штамма одного вида (например, более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 или 45 штаммов) и, необязательно, не содержат бактерий других видов. В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат менее 50 штаммов одного и того же вида (например, менее 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 штамма) и, необязательно, не содержат бактерий каких-либо других видов. В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат 1-40, 1-30, 1-20, 1-19, 1-18, 1-15, 1-

10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-15, 2-10, 2-5, 6-30, 6-15, 16-25, или 31-50 штаммов одного и того же вида и, необязательно, не содержат бактерий других видов. В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат более одного вида в пределах одного рода (например, более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 35 или 40 видов) и, необязательно, не содержат бактерий из любого другого рода. В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат менее 50 видов из одного и того же рода (например, менее 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 видов), и, необязательно, не содержат бактерий любого другого рода. В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-15, 2-10, 2-5, 6-30, 6-15, 16-25, или 31-50 видов в пределах одного рода и, необязательно, не содержат бактерий из любого другого рода. Изобретение может включать любую комбинацию вышеуказанного.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит микробный консорциум. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция содержит бактериальный штамм *Bacteroides*, например, бактериальный штамм *Bacteroides thetaiotaomicron*, как часть микробного консорциума. Например, в некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм *Bacteroides* присутствует в комбинации с одним или более (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 10, 15 или 20) другими бактериальными штаммами других родов, с которыми он может симбиотически сосуществовать *in vivo* в кишечнике. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция содержит бактериальный штамм *Bacteroides thetaiotaomicron* в комбинации со штаммом бактерий из другого рода. В некоторых вариантах осуществления микробный консорциум содержит два или более штаммов бактерий, полученных из образца фекалий одного организма, например, человека. В некоторых вариантах осуществления микробный консорциум не встречается совместно в природе. Например, в некоторых вариантах осуществления микробный консорциум содержит штаммы бактерий, полученные из образцов фекалий по меньшей мере двух разных организмов. В некоторых вариантах осуществления два различных организма принадлежат к одному виду, например двум разным людям. В некоторых вариантах осуществления двумя разными организмами являются младенец и взрослый человек. В некоторых вариантах осуществления два разных организма представляют собой человека и отличное от человека млекопитающее.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению дополнительно содержит бактериальный штамм, который имеет те же характеристики безопасности и терапевтической эффективности, что и штамм *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированный под номером доступа NCIMB 42341, но который не является штаммом *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированным под номером доступа NCIMB 42341, или который не является штаммом *Bacteroides thetaiotaomicron*.

В некоторых вариантах осуществления, в которых композиция по изобретению содержит более одного бактериального штамма, вида или рода, отдельные бактериальные

штаммы, виды или роды могут быть предназначены для отдельного, одновременного или последовательного введения. Например, композиция может содержать все из более чем одного бактериального штамма, вида или рода, или бактериальные штаммы, виды или роды могут храниться отдельно и вводиться отдельно, одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления более одного бактериального штамма, вида или рода хранят отдельно, но смешивают перед применением.

В некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм для применения в изобретении получают из фекалий взрослых людей. В некоторых вариантах осуществления, в которых композиция по изобретению содержит более одного бактериального штамма, все бактериальные штаммы получены из фекалий взрослых людей или, если присутствуют другие бактериальные штаммы, то они присутствуют только в минимальных количествах. В некоторых вариантах осуществления бактерии можно культивировать после получения из кала взрослого человека и применять в композиции по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления один или более бактериальных штаммов *Bacteroides* (например, штамм *Bacteroides thetaiotaomicron*) представляет собой/представляют собой единственный терапевтически активный агент(-ы) в композиции по изобретению. В некоторых вариантах осуществления бактериальный штамм(-ы) в композиции представляет собой/представляют собой единственный терапевтически активный агент(-ы) в композиции по изобретению.

Для композиций для применения в соответствии с изобретением может требоваться разрешение на продажу или нет.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем указанный бактериальный штамм лиофилизирован. В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем указанный бактериальный штамм высушен распылением. В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем бактериальный штамм лиофилизирован или высушен распылением, и при этом он является живым. В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем бактериальный штамм лиофилизирован или высушен распылением и при этом он является жизнеспособным. В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем бактериальный штамм лиофилизирован или высушен распылением, и при этом он способен частично или полностью колонизировать кишечник. В определенных вариантах осуществления изобретение относится к указанной выше фармацевтической композиции, причем бактериальный штамм лиофилизирован или высушен распылением, и при этом он является жизнеспособным и способен частично или полностью колонизировать кишечник.

В некоторых случаях лиофилизированный или высушенный распылением

бактериальный штамм восстанавливают перед введением. В некоторых случаях восстановление осуществляют с помощью разбавителя, описанного в данном документе.

Композиции по изобретению могут содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, разбавители или носители.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую: бактериальный штамм, используемый в изобретении; и фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или разбавитель; где бактериальный штамм находится в количестве, достаточном для повышения разнообразия микробиоты у субъекта и/или индукции стабильности микробиоты и/или лечения нарушения, связанного со снижением разнообразия микробиоты и/или снижением стабильности микробиоты при введении нуждающемуся в этом субъекту, нарушение, связанное с разнообразием микробиоты, выбрано, например, из СРК, ВЗК, злокачественного новообразования, ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний, или одного или более метаболических заболеваний/нарушений.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем количество бактериального штамма составляет от около 1×10^3 до около 1×10^{11} колониеобразующих единиц на грамм по отношению к массе композиции.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем композицию вводят в дозе 1 г, 3 г, 5 г или 10 г.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем композицию вводят способом, выбранным из группы, состоящей из перорального, ректального, подкожного, назального, буккального и сублингвального введения.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, содержащую носитель, выбранный из группы, состоящей из лактозы, крахмала, глюкозы, метилцеллюлозы, стеарата магния, маннита и сорбита.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает указанное выше фармацевтическую композицию, содержащую разбавитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, глицерина и воды.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, содержащую эксципиент, выбранный из группы, состоящей из крахмала, желатина, глюкозы, безводной лактозы, лактозы, препятствующей слеживанию и комкованию, бета-лактозы, кукурузного подсластителя, аравийской камеди, трагаканта, альгината натрия, карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, олеата натрия, стеарата натрия, стеарата магния, бензоата натрия,

ацетата натрия и хлорида натрия.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, дополнительно содержащую по меньшей мере одно из консерванта, антиоксиданта и стабилизатора.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, содержащую консервант, выбранный из группы, состоящей из бензоата натрия, сорбиновой кислоты и сложных эфиров п-гидроксibenзойной кислоты.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, причем указанный бактериальный штамм лиофилизирован.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает указанную выше фармацевтическую композицию, в которой, когда композиция хранится в герметичном контейнере при температуре около 4°C или около 25°C, а контейнер помещается в атмосферу с относительной влажностью 50%, по меньшей мере 80% бактериального штамма, измеренного в колониеобразующих единицах, остается после периода, составляющего по меньшей мере около 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 1,5 лет, 2 лет, 2,5 лет или 3 лет.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению представлена в запечатанном контейнере, содержащем композицию, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления герметичный контейнер представляет собой саше или флакон. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению представлена в шприце, содержащем композицию, описанную в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению может быть представлена в виде фармацевтического состава. Например, композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой желатиновую капсулу («гель-капсулу»).

В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению вводят перорально. Пероральное введение может включать проглатывание так, что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или буккальное, язычное или подъязычное введение, посредством которого соединение попадает в кровоток непосредственно из рта.

Фармацевтические составы, подходящие для перорального введения, включают твердую прессованную массу, твердые микрочастицы, полутвердые и жидкие (в том числе многофазные или дисперсионные системы), такие как таблетки; мягкие или жесткие капсулы, содержащие мульти- или нано-частицы, жидкости (например, водные растворы), эмульсии или порошки; леденцы (в том числе заполненные жидкостью); жевательные таблетки; гели; быстродиспергируемые дозированные формы; пленки; капсулы; спреи; и буккальные/мукоадгезивные пластыри.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав представляет собой энтеросолубильный состав, то есть состав, устойчивый к желудочно-кишечному

тракту (например, устойчивый к pH желудочного сока), который подходит для доставки состава по изобретению в кишечник путем перорального введения. Энтеросолюбильные составы могут быть особенно полезны, когда бактерии или другой компонент композиции чувствительны к кислой среде, например, подвержены деградации в желудочных условиях.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный состав содержит энтеросолюбильное покрытие. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой дозированную форму с энтеросолюбильным покрытием. Например, состав может представлять собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием или капсулу с энтеросолюбильным покрытием и т. п. Энтеросолюбильное покрытие может представлять собой традиционное энтеросолюбильное покрытие, например, традиционное покрытие для таблетки, капсулы или т. п. для пероральной доставки. Состав может содержать пленочное покрытие, например, тонкослойную пленку энтеросолюбильного полимера, например, нерастворимого в кислоте полимера.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильный состав является энтеросолюбильным по своей природе, например, устойчивым к действию желудочного сока, без необходимости в энтеросолюбильном покрытии. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления состав представляет собой энтеросолюбильный состав, который не содержит энтеросолюбильного покрытия. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой капсулу, изготовленную из термогелевого материала. В некоторых вариантах осуществления термогелевый материал представляет собой целлюлозный материал, такой как метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC). В некоторых вариантах осуществления капсула содержит оболочку, которая не содержит никакого пленкообразующего полимера. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит оболочку, а оболочка содержит гидроксипропилметилцеллюлозу и не содержит никакого пленкообразующего полимера (например, см. [N30]). В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой энтеросолюбильную капсулу (например, Vcaps® от Capsugel).

В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой мягкую капсулу. Мягкие капсулы представляют собой капсулы, которые, благодаря добавлению размягчителей, таких как, например, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоли, присутствующих в оболочке капсулы, могут иметь определенные эластичность и мягкость. Мягкие капсулы можно получать, например, на основе желатина или крахмала. Мягкие капсулы на основе желатина коммерчески доступны от разных поставщиков. В зависимости от способа введения, например, перорального или ректального, мягкие капсулы могут иметь разные формы, они могут быть, например, круглыми, овальными, продолговатыми или торпедообразными. Мягкие капсулы можно получать традиционными способами, такими как, например, способ Шерера, способ Accogel или капельным или обдувным способом.

Способы культивирования

Бактериальные штаммы для применения в настоящем изобретении можно культивировать, используя стандартные методики микробиологии, подробно описанные, например, в публикациях [N31-N32].

Твердой или жидкой средой, используемой для культивирования, может быть агар YCFA или среда YCFA. Среда YCFA может содержать (на 100 мл, приблизительные значения): Казитон (1,0 г), дрожжевой экстракт (0,25 г), NaHCO_3 (0,4 г), цистеин (0,1 г), K_2HPO_4 (0,045 г), KH_2PO_4 (0,045 г), NaCl (0,09 г), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0,09 г), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,009 г), CaCl_2 (0,009 г), резазурин (0,1 мг), гемин (1 мг), биотин (1 мкг), кобаламин (1 мкг), *n*-аминобензойную кислоту (3 мкг), фолиевую кислоту (5 мкг) и пиридоксамин (15 мкг).

Бактериальные штаммы для применения в вакцинных композициях

Авторы изобретения определили, что бактериальные штаммы по изобретению полезны для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с уровнем разнообразия микробиоты, который снижен по сравнению с разнообразием микробиоты здорового субъекта (или относительно разнообразия микробиоты популяции здоровых субъектов) и/или заболевания или нарушения, которые связаны со снижением стабильности микробиоты по сравнению со здоровым субъектом (или по сравнению с популяцией здоровых субъектов). Вероятно, это является результатом действия, которое бактериальные штаммы по изобретению оказывают на иммунную систему хозяина. Следовательно, композиции по изобретению также могут быть полезны для профилактики таких заболеваний или нарушений при введении в виде вакцинных композиций. Эти вакцины содержат антиген B. thetaiotaomicron. В определенных таких вариантах осуществления бактериальные штаммы по изобретению являются жизнеспособными. В определенных таких вариантах осуществления бактериальные штаммы по изобретению способны частично или полностью колонизировать кишечник. В определенных таких вариантах осуществления бактериальные штаммы по изобретению являются жизнеспособными и способны частично или полностью колонизировать кишечник. В других определенных таких вариантах осуществления бактериальные штаммы по изобретению могут быть убиты, инактивированы или ослаблены. В определенных таких вариантах осуществления композиции могут содержать адъювант вакцины. В определенных вариантах осуществления композиции предназначены для введения путем инъекции, например, путем подкожной инъекции.

Общие сведения

В практике по настоящему изобретению будут использоваться, если не указано иное, стандартные методы химии, биохимии белков, рекомбинантных ДНК и фармакологии в пределах квалификации в данной области техники. Такие методики подробно описаны в литературе. См., например, ссылки [N33] и [N34- N35], и т. д.

Термин «содержащий» охватывает значение «включающий», а также «состоящий из», например, композиция, «содержащая» X, может состоять исключительно из X или же может содержать некоторые дополнительные элементы, например, X+Y.

Термин «около» в связи с числовым значением x является необязательным и

означает, например, $x \pm 10\%$.

Выражение «по существу» не исключает значение «полностью», например, композиция, которая «по существу» свободна от Y, может быть полностью свободной от Y. При необходимости, выражение «по существу» может быть исключено из определения по изобретению.

Ссылки на процент идентичности последовательности между двумя нуклеотидными последовательностями означают, что при выравнивании этот процент нуклеотидов является одинаковым при сравнении двух последовательностей. Такое выравнивание и процент гомологии или идентичности последовательности можно определить, используя программное обеспечение, известное в данной области техники, например, описанное в разделе 7.7.18 публикации [N36]. Предпочтительное выравнивание определяют по алгоритму поиска гомологии Смита - Уотермана, используя аффинный поиск гэпов со штрафом за открытие гэпа 12 и штрафом за продление гэпа 2, матрицу BLOSUM 62. Алгоритм поиска гомологии Смита-Уотермана описан в публикации [N37].

Если специально не указано иное, процесс или способ, содержащий ряд этапов, может содержать дополнительные этапы в начале или конце способа или может содержать дополнительные промежуточные этапы. Также этапы могут быть объединены, исключены или проведены в альтернативном порядке в случае необходимости.

В данном документе описаны различные варианты осуществления. Следует понимать, что признаки, установленные в каждом варианте осуществления, можно комбинировать с другими установленными признаками, чтобы обеспечить дополнительные варианты реализации. В частности, варианты осуществления данного изобретения, описанные в данном документе как подходящие, типичные или предпочтительные, можно комбинировать друг с другом (за исключением случаев, когда они взаимоисключающие).

СПОСОБЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1. Влияние Thetanix на разнообразие микробиоты

Thetanix представляет собой живой биотерапевтический препарат, содержащий бактерию *Bacteroides thetaiotaomicron* (B. Theta) в качестве активного ингредиента. Он лиофилизирован и составлен в виде устойчивых к действию желудочного сока капсул для перорального введения. Каждая капсула содержит $10^{7,73 \pm 1,43}$ колониеобразующих единиц (КОЕ).

Общий дизайн исследования

Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование многократных доз у субъектов в возрасте от 16 до 18 лет с болезнью Крона. Подходящие для исследования субъекты были выбраны из списков пациентов соответствующих гастроэнтерологических клиник.

Пациенты получали ежедневную дозу в течение 7,5 суток, при этом первая доза принималась на 0-е сутки (Д0) в клинике, следующие 13 доз принимались дома, а 15-я доза принималась в клинике. Субъект получал дозу B. Theta или плацебо за час до еды

каждые 12 часов в течение 7,5-дневного периода введения препарата.

Образцы кала собирали на Д0, Д1, Д7 и Д56. Они были проанализированы на *B. theta* и другие общие компоненты микробиома с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты

Влияние лечения на разнообразие микробиоты оценивали, используя количество наблюдаемых видов на образец (изобилие) и индекс разнообразия Шеннона, который представляет количество таксонов (изобилие) и их относительную численность (однородность) в каждом образце. Влияние лечения Thetanix на разнообразие микробиоты показано на Фиг. 1, на которой показана значительная разница в индексе разнообразия Шеннона между временными точками исследования (Д0, Д7 и Д56). Аналогичным образом, было обнаружено, что однородность микробиоты значима в течение всех периодов исследования, как показано на Фиг. 2.

Выводы

B. Theta была хорошо переносима в исследовании. Не было никаких серьезных нежелательных явлений, смертей или пациентов, которые прекратили исследование после лечения. В гематологии, клинической химии, показателях жизненно важных функций или физикальных обследованиях не было выявлено тенденций, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии *B. Theta* на эти показатели.

Несмотря на то, что исследование проводилось на небольшой популяции, Thetanix является многообещающим агентом, способным повысить разнообразие и однородность микробиоты. Учитывая связь между заболеванием и утратой разнообразия микробиоты, можно ожидать, что Thetanix будет эффективен против такого патологического состояния, как болезнь Крона, которое связано со снижением разнообразия микробиома.

Кроме того, в течение исследования у нескольких пациентов, которым вводили Thetanix, наблюдалось значительное изменение уровней кальпротектина в кале, что указывает на эффективность лечения с использованием Thetanix при болезни Крона.

Изобретение было описано выше только в качестве примера, и следует понимать, что могут быть внесены дополнительные модификации, которые входят в объем формулы изобретения.

Последовательности

SEQ ID NO:1 (ген 16S рибосомной РНК штамма *Bacteroides thetaiotaomicron* NCIMB 42341)

```

cttttacaat gaagagtttg atcctggctc aggatgaacg ctagctacag gcttaacaca 60
tgcaagtoga ggggcagcat ttcagtttgc ttgcaaactg gagatggcga cgggcgcacg 120
ggtgagtaac acgtatccaa cctgccgata actoggggat agcctttcga aagaaagatt 180
aataccgat ggtataatca gaccgcatgg ttigattatt aaagaatttc ggttatcgat 240
ggggatgcgt tccattaggc agttggtgag gtaacggctc accaaacctt cgatggatag 300
gggttctgag aggaaggtcc ccacattgg aactgagaca oggtocaaac toctacggga 360
ggcagcagtg aggaatattg gtcaatgggc gcaggcctga accagccaag tagcgtgaag 420
gatgactgcc ctatgggttg taaacttctt ttatatggga ataaagtttt ccacgtgtgg 480
aattttgtat gtaccatatg aataaggatc ggctaactcc gtgccagcag ccgcggtaat 540
acggaggatc cgagcgttat ccggatttat tgggtttaaa gggagcgtag gtggacagtt 600
aagtcagttg tgaagtttg cggctcaacc gtaaaattgc agttgatact ggctgtcttg 660
agtacagtag aggtgggcgg aattcgtggg ttagcgggtga aatgcttaga tatcacgaag 720
aactccgatt gcgaaggcag ctcaactggac tgcaactgac actgatgctc gaaagtgtgg 780
gtatcaaaca ggattagata ccctggtagt ccacacagta aacgatgaat actcgtgttt 840
tgcatatac agtaagcggc caagcgaaag cattaagtat tccacctggg gagtacgcg 900
gcaacggtga aactcaaagg aattgacggg ggccgcaca agcggaggaa catgtggttt 960
aattcgatga tacgcgagga acctaccgc ggcttaaat gcatttgaat atattggaaa 1020
cagtatagcc gtaaggcaaa tgtgaagggt ctgcatgggt gtgcgcagct cgtgccgtga 1080
ggtgtcggct taagtgccat aacgagcgca accttatct ttagttacta acaggtcatg 1140
ctgaggactc tagagagact gccgtcgtaa gatgtgagga aggtggggat gacgtcaaatt 1200
cagcacggcc cttacgtccg gggctacaca cgtgttaca tggggggtac agaaggcagc 1260
taactggtga caggatgcta atcccaaaag cctctctcag ttoggatcga agtctgcaac 1320
ccgacttcgt gaagctggat tcgctagtaa tcgcgcacga gccatggcgc ggtgaatacg 1380
ttccggggcc ttgtacacac cgcgcgtcaa gccatgaaag ccgggggtac ctgaagtagc 1440
taaccgcaag gacgctccta gggtaaaact ggtaattggg gc 1482

```

SEQ ID NO: 2 (16S pPHK *Bacteroides thetaiotaomicron* (ATCC 29148))

```

cantgaagag ttgatcctg gctcaggatn aacgctagct acaggcttaa cacatgcaag 60
tcgaggggca gcatttcnnt ttgcttgcaa actnnagatg gcgacggcg cacgggtgag 120
taacacgtat ccaacctgcc gataactcgg ggatagcctt tcgaaagaaa gattaatacc 180
cgatggcata atcanacgc atggtcttat tattaagaa tttcggttat cgatggggat 240
gcgttccatt aggcagttgg tgaggtaacg gctcacnaaa ccttcgatgg ataggggttc 300
tgagaggaag gtcccccaca ttggaactga gacacggctc naactctac gggaggcagc 360
agtgaggaat attggtcaat gggcgcaggc ctnaaccagc caagtagcgt gaaggatgac 420
tgccctatgg gttgtaaact nctnttatat gggaataaag tnttcacgt gtggaatttt 480
gtatgtacca tatgaataag gatcggtcaa ctccgtgcca gcagccggcg tnatacggag 540
gatccgagcg ttatccggat ttattgggtt taaagggagc gtaggtggac agttaagtca 600
gttgtgaaag ttgcggtc aaccgtaaaa ttgcagttga tactggctgt cttgagtaca 660

```

gtagaggtgg gcggaattcg tgggtgtagcg gtgaaatgct tagatatcac gaagaactcc 720
 gattgcgaag gcagctcact ggactgcaac tgacactgat gctcgaaagt gtgggtatca 780
 aacaggatta gataccctgg tagtccacac agtaaagcat gaatactcgc tgtttgcgat 840
 atacagtaag cggccaagcg aaagcattaa gtattccacc tggggagtac gccggcaacg 900
 gtgaaactca aaggaattga cgggggcccg cacaagcgga ggaacatgtg gtttaattcg 960
 atgatacgcg aggaacctta cccgggotta aattgcattt gaataatctg gaaacagggt 1020
 agccgcaagg caaatgtgaa ggtgctgcat ggttgctcgc agctcgtgcc gtgaggtgtc 1080
 ggcttaagtg ccataacgag cgcaacctt atcttttagt actaacagggt catgctgagg 1140
 actctagaga gactgccgc gtaagatgtg aggaagggtg ggatgacgtc aaatcagcac 1200
 ggccttacg tccggggcta cacacgtgtt acaatggggg gtacagaagg cagctacctg 1260
 gtgacaggat gctnatccca aaagcctctc tcagttcgga tcgaagtctg caaccogact 1320
 tcgtgaagct ggattcgcta gtaatcgcg atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg 1380
 ggcttgttac acaccgcccg tcaanccatg anagccgggg gtacctgaag tacgtaaccg 1440
 caaggagcgt cctagggtaa aactggtaat tgggg 1475

SEQ ID NO: 3 (16S rRNA *Bacteroides thetaiotaomicron* WAL 2926 (M58763))

ctntacaat gaagagtttg atcctggctc aggatnaacg ctagctacag gcttaacaca 60
 tgcaagtca ggggcagcat ttcagtttgc ttgcaaactg gagatggcga cgggcgcacg 120
 ggtgagtaac acgtatccaa cctgccgata actcggggat agcctttcga aagaaagatt 180
 aataccnat ggtataatca gaccgcatng tcttrttatt aaagaatttc ggttatcgat 240
 ggggatgcgt tccattagge agttggtgag gtaacggctc acnnaacctt cgatggatag 300
 gggttctgag aggaaggctc ccacattgg aactgagaca cggtcacaaac tccacggga 360
 ggcagcagtg aggaatattg gtcaatgggc gcaggcctga accagccaag tagcgtgaag 420
 gatgactgcc ctatgggttg taaacttctt ttatatggga ataaagtttt ccacgtgtgg 480
 aattttgtat gtaccatatt aataaggatc ggctaactcc gtgccagcag ccnognnat 540
 accgagnatc cagcgttat ccggatttat tgggtttaaa gggagcgtag gtggacagtt 600
 aagtcagttg tgaaagtttg cggctcaacc gtaaaattgc agttgatact ggctgtcttg 660
 agtacagtag aggtgggcg aattcgtggt gtacgggtga aatgcttaga tatcaggaag 720
 aactccgatt gcgaaggcag ctcaactggac tgcaactgac actgatgctc gaaagtgtgg 780
 gtatcaaaaca ggattagata ccctggtagt ccacacagta aacgatgaat actcgtctgt 840
 tgcgatatac agtaagcggc caagcgaaag cattaagtat tccacctggg gagtacgcg 900
 gcaacgggtg aactcaaagg aattgacggg ggcngcaca agcggaggaa catgtggttt 960
 aattcgatga tacgcgagga acctaccgg ggcttaaatt gcatttgaat atattggaaa 1020
 cagtatagcc gyaaggcaaa tgtgaagggt ctgcatggtt gtgctcagct cgtgcctgta 1080
 ggtgtcggct taagtgccat aacgagcgca accttatct ttagttacta acaggtcatg 1140
 ctgaggactc tagagagact gcgctgtaa gatgtgagga aggtggggat gacgtcaaat 1200
 cagcacngcc cntacgtccg gggctacaca cgtgttacia tgggggttac agaaggcagc 1260
 tacctggtga caggatgcta atccaaaag cctctctcag ttggatoga agtctgcaac 1320
 ccgacttcgt gaagctggat tcgctagtaa tcgcgcatca gccatggcgc ggtgaatacg 1380
 ttcccgggcn ttgtacacac cgcctgcaa gccatgaaag ccgggggtac ctgaagtaac 1440
 taaccgcaag gagcgtccta gggtaaaact ggtaattggg gc 1482

SEQ ID NO:4 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S рПНК – ВТ-А)

gttttcccta ggacgctcct tgcgggttaag tacttcaggt acccccggct ttcattggctt 60
 gacggggcgg gtgtacaagg cccgggaacg tattcacgc gccatggctg atgcgcgatt 120
 actagcgaat ccagcttcac gaagtcgggt tgcagacttc gatccgaact gagagaggct 180
 tttgggatta gcacctctgc accaggtagc tgccttctgt acccccatt gtaacacgtg 240
 tgtagcccg gacgtaaggg ccgtgctgat ttgacgtcat cccacacctt ctcacatctt 300
 acgacggcag tctctctaga gtctcagca tgacctgtta gtaactaaag ataagggttg 360
 cgctcggtat ggcaactaag ccgacacctc acggcacgag ctgacgacaa ccattgcagca 420
 ccttcacatt tgccttacgg ctatactgtt tccaatatat tcaaagtcaa tttaagcccc 480
 ggtaagggtc ctgcgctatc atcgaattaa accacatgtt cctccgcttg tgcgggcccc 540
 cgtcaattcc tttgagtttc accgttgccg gcgtactccc cagggtggaat acttaatgct 600
 ttgccttggc cgcttactgt atatcgaaa cagcgagtat tcactgttta ctgtgtggac 660
 taccagggtg tctaactctg tttgataccc acactttcga gcacacgtgt cagttgcagt 720
 ccagtgcgct gccttcgcaa tcggagttct tcgtgatatc taagcatttc accgctacac 780
 cagcaattcc gccacacctc actgtactca agacagccag tatcaactgc aattttacgg 840
 ttgagccgca aactttcaca actgaactaa ctgtccacct acgtccctt taaacccaat 900
 aaatccggat aacgctcgga tcctccgtat taccgcccgt gctggcacgg agttagccga 960
 tccttattca tatggtacat acaaaattcc acacgtggaa aactttattc ccatataaaa 1020
 gaagtttaca acccataggg cagtcactct tcacgctact tggctgggtc aggccctgcg 1080
 ccattgacca atattcctca ctgctgcctc ccgtaggagt ttggaccgtg tctcagttcc 1140
 antgtggggg accttcctct cagaacccct atccatcgaa ggtttggtga gccgttacct 1200
 caccaactgc ctaatggaac gcaccccat cgataaccga aattctttaa taacaagacc 1260
 atgcggtcta attataccat cggatattaa tctttctttc gaaaggctat ccccgagtta 1320
 tcggcaggtt ggatacgtgt tactcaccgg tgcgcgggtc gccatcttca gttgcaagca 1380
 aactgaaatg ctgcccctcg acttgcatgg taagcc 1416

SEQ ID NO:5 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S рПНК – ВТ-В)

gctccttgog gttacgtact tcaggtaacc ccggctttca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
 acaaggcccc ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
 cttcacgaag tcgggttgca gacttcgatc cgaactgaga gaggcctttg ggattagcat 180
 cctgtcacca ggtagctgcc ttctgtaccc ccattgttaa cacgtgtgta gcccggacg 240
 taagggcctg gctgatttga cgtcatcccc accttcctca catcttacga cggcagtcct 300
 tctagagtcc tcagcataac ctgtagtaa ctaaagataa gggttgcgct cgttatggca 360
 cttaagccga cacctcacgg cagcagctga cgacaacct gcagcacctt cacatttgcc 420
 ttgcgactaa cctgtttcca gattattcaa atgcaattta agcccgggta aggttcctcg 480
 cgtatcatcg aattaaacca catgttctc cgcttgtgcg ggcgcccgtc aattcctttg 540
 agtttcaccc ttgcggcgt actccccagg tggaaactt aatgctttcg cttggccgct 600
 tactgtatat cgcaaacagc gagtattcat cgtttactgt gtggactacc agggatatcta 660
 atcctgtttg ataccacac tttegagcat cagtgtcagt tgcagtcag tgagctgct 720
 tcgcaatcgg agttcttcgt gatattcga catttcaccc ctacaccacg aattccgccc 780
 acctctactg tactcaagac agccagtatc aactgcaatt ttacgggttg gccgcaaact 840
 ttcacaaactg acttaactgt ccacctacgc tccctttaa cccaataaat ccggataacg 900

ctcggatcct ccgattacc ggggtgctg gcaaggagtt agccgatcct tattcatatg 960
gtacatacaa aattccacac gtggaaaact ttattcccat ataaaagaag ttacaaccc 1020
atagggcagt catccttcac gctacttggc tggttcaggc ctgcgcccat tgaccaatat 1080
tctcactgc tgccctccgt aggagtttgg accgtgtctc agttccaatg tgggggacct 1140
tctctcaga acccctatcc atogaagggt tggtagagcg ttacctcacc aactgcctaa 1200
tggaacgcat ccccatcgat aaccgaaatt ctttaataac aagaccatgc ggtctaatta 1260
taccatcggg tattaatctt tctttcgaaa ggctatcccc gagttatcgg caggttggat 1320
acgtgttact caccogtgcg ccggtcgcca tctccagttt gcaagcaaac tgaaatgctg 1380
ccctcgact gca 1393

SEQ ID NO:6 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S pHK – BT-C)

gtccttgctg gttacgtact tcaggtaacc ccggctttca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
cttcacgaag tcgggttgca gacttcgatc cgaactgaga gaggcctttg ggattagcat 180
cctgtcacca ggtagctgcc ttctgtaccc ccattgttaa cacgtgtgta gcccggacg 240
taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc accttctca catcttacga cggcagctct 300
tctagagtcc tcagcatgac ctgtagtaa ctaaagataa gggttgcgct cgttatggca 360
cttaagccga caccacacg cagagctga cgacaaccat gcagcacctt cacatttgcc 420
ttacggctat actgtttcca gtatatcaa atgcaattta agccgggta aggttctctg 480
cgtatcatcg aattaaacca catgttctc cgcttgctgc gggcccgctc aattccttg 540
agtttcaccg ttgcggcggt actcccagg tggaaactt aatgctttcg cttggccgct 600
tactgtatat cgcaaacagc gagtatcat cgtttactgt gtggactacc agggatatcta 660
atcctgtttg ataccacac tttagagcat cagtgtcagt tgcagtcag tgagctgct 720
tcgcaatcgg agttcttctg gatataaag catttcaccg ctacaccacg aattccgccc 780
acctctactg tactcaagac agccagtatc aactgcaatt ttacggttga gccgaaaact 840
ttcacaactg acttaactgt ccacctacgc tccctttaa ccaataaat ccgataacg 900
ctcggatcct ccgattacc ggggtgctg gcaaggagtt agccgatcct tattcatatg 960
gtacatacaa aattccacac gtggaaaact ttattcccat ataaaagaag ttacaaccc 1020
atagggcagt catccttcac gctacttggc tggttcaggc ctgcgcccat tgaccaatat 1080
tctcactgc tgccctccgt aggagtttgg accgtgtctc agttccaatg tgggggacct 1140
tctctcaga acccctatcc atogaagggt tggtagagcg ttacctcacc aactgcctaa 1200
tggaacgcat ccccatcgat aaccgaaatt ctttaataac aagaccatgc ggtctgatta 1260
taccatcggg tattaatctt tctttcgaaa ggctatcccc gagttatcgg caggttggat 1320
acgtgttact caccogtgcg ccggtcgcca tctccagttt gcaagcaaac tgaaatgctg 1380
ccctcgact gca 1393

SEQ ID NO:7 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S pHK – BT-D)

gtccttgctg gttacgtact tcaggtaacc ccggctttca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
cttcacgaag tcgggttgca gacttcgatc cgaactgaga gaggcctttg ggattagcat 180
cctgtcacca ggtagctgcc ttctgtaccc ccattgttaa cacgtgtgta gcccggacg 240
taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc accttctca catcttacga cggcagctct 300

tctagagtcc tcagcatgac ctggttagtaa ctaaagataa gggttgcgct cgttatggca 360
 ctttaagccga cacctcacgg cagcagctga cgacaacccat gcagcacctt cacatttgcc 420
 ttacggctat actgtttcca gtatatccaa atgcaattta agcccgggta aggttcctcg 480
 cgtatcatcg aattaaacca catgttcttc cgcttggtgc gggccccgtc aattcctttg 540
 agtttcacgg ttgcggcggt actccccagg tggaataactt aatgctttcg cttggcgcgct 600
 tactgtatat cgcaaacagc gagtattcat cgtttactgt gtggactacc agggatatcta 660
 atcctgtttg ataccacac tttcgagcat cagtgtcagt tgcagtcag tgagctgcct 720
 tcgcaatcgg agttcttcgt gatataaag catttcacgg ctacaccacg aattccgccc 780
 acctctactg tactcaagac agccagtatc aactgcaatt ttacggttga gccgcaaact 840
 ttcacaactg acttaactgt ccacctacgc tccctttaaa cccaataaat ccggataacg 900
 ctcggtacct ccgtattacc ggggtgctg gcacggagtt agccgatcct tattcatatg 960
 gtacatacaa aattccacac gtggaaaact ttattcccat ataaaagaag ttacaacccc 1020
 atagggcagt catccttcac gctacttggc tgggttcaggc ctgcgcccac tgaccaatat 1080
 tctcactgc tgcctcccggt aggagtttg accgtgtctc agttccaatg tgggggacct 1140
 tctctcaga accctatcc atcgaagggt tgggtgagcgg ttacctcacc aactgcctaa 1200
 tggaacgcat ccccatcgat aaccgaaatt ctttaataac aagaccatgc ggtctgatta 1260
 taccatcggg tattaatctt tctttcgaaa ggctatcccc gagttatcgg caggtggata 1320
 cgtgttactc acccgtcgc cggtcgccat ctccagtttg caagcaaact gaaatgctgc 1380
 cctcgaactg catg 1394

SEQ ID NO:8 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S рPHK – BT-E)

gtccttgcg gttacgtact tcaggtaccc ccggctttca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
 acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
 cttcacgaag tcgggttgca gacttcgac cgaactgaga gaggttttg ggattagcat 180
 cctgtcacca ggtagctgcc ttctgtaccc cccattgtaa cacgtgtgta gccccggacg 240
 taagggcggg gctgatttga cgtcatcccc accttctcca catcttacga cggcagctctc 300
 tctagagtcc tcagcatgac ctggttagtaa ctaaagataa gggttgcgct cgttatggca 360
 ctttaagccga cacctcacgg cagcagctga cgacaacccat gcagcacctt cacatttgcc 420
 ttacggctat actgtttcca gtatatccaa atgcaattta agcccgggta aggttcctcg 480
 cgtatcatcg aattaaacca catgttcttc cgcttggtgc gggccccgtc aattcctttg 540
 agtttcacgg ttgcggcggt actccccagg tggaataactt aatgctttcg cttggcgcgct 600
 tactgtatat cgcaaacagc gagtattcat cgtttactgt gtggactacc agggatatcta 660
 atcctgtttg ataccacac tttcgagcat cagtgtcagt tgcagtcag tgagctgcct 720
 tcgcaatcgg agttcttcgt gatataaag catttcacgg ctacaccacg aattccgccc 780
 acctctactg tactcaagac agccagtatc aactgcaatt ttacggttga gccgcaaact 840
 ttcacaactg acttaactgt ccacctacgc tccctttaaa cccaataaat ccggataacg 900
 ctcggtacct ccgtattacc ggggtgctg gcacggagtt agccgatcct tattcatatg 960
 gtacatacaa aattccacac gtggaaaact ttattcccat ataaaagaag ttacaacccc 1020
 atagggcagt catccttcac gctacttggc tgggttcaggc ctgcgcccac tgaccaatat 1080
 tctcactgc tgcctcccggt aggagtttg accgtgtctc agttccaatg tgggggacct 1140
 tctctcaga accctatcc atcgaagggt tgggtgagcgg ttacctcacc aactgcctaa 1200
 tggaacgcat ccccatcgat aaccgaaatt ctttaataac aagaccatgc ggtctgatta 1260
 taccatcggg tattaatctt tctttcgaaa ggctatcccc gagttatcgg caggttgat 1320

acgtgttact caccogtgcg ccggtcgcca tctccagttt gcaagcaaac tgaaatgctg 1380
ccctcgact gcatg 1395

SEQ ID NO:9 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S рPHK – BT-F)

gctccttgcg gttacgtact tcaggtaccc ccggctttca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
cttcacgaag tcgggttgca gacttcgata cgaactgaga gaggcctttg ggattagcat 180
cctgtcacca ggtagctgcc ttctgtaccc ccattgttaa cacgtgtgta gcccggacg 240
taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc accttctca catcttacga cggcagctctc 300
tctagagtcc tcagcatgac ctgttagtaa ctaaagataa gggttgcgct cgttatggca 360
cttaagccga cacctcacgg cagcagctga cgacaacat gcagcacctt cacatttgcc 420
ttacggctat actgtttcca gtatattcaa atgcaattta agccgggta aggttctctg 480
cgtatcatcg aattaaacca catgttctctc cgttgtgcg ggcgccgctc aattcctttg 540
agtttcaccg ttgcggcgct actccccagg tggaaactt aatgctttcg cttggccgct 600
tactgtatat cgcaaacagc gagtatcat cgtttactgt gtggactacc agggtatcta 660
atcctgtttg ataccacac ttctgagcat cagtgtcagt tgcagtcag tgagctgcct 720
tcgcaatcgg agttcttcgt gatataaag catttcaccg ctacaccacg aattccgccc 780
accttactg tactcaagac agccagtatc aactgcaatt ttacggttga gccgcaaact 840
ttcacaactg acttaactgt ccacctacgc tccctttaa cccaataaat ccgataacg 900
ctcgatcct ccgtattacc gcggctgctg gcaaggagtt agccgatcct tattcatatg 960
gtacatacaa aattccacac gtggaaaact ttattcccat ataaaagaag ttacaaccc 1020
atagggcagt catccttcac gctacttggc tggttcaggc ctgcgccat tgaccaatat 1080
tctcactgc tgccctccgt aggagtttgg accgtgtctc agttccaatg tgggggacct 1140
tctctcaga accctatcc atcgaagggt tggtagcgc ttacctacc aactgcctaa 1200
tggaacgcat ccccatcgat aaccgaaatt ctttaataac aagaccatgc ggtctgatta 1260
taccatcggg tattaatctt tctttcgaaa ggctatcccc gagttatcgg caggtaggat 1320
acgtgttact caccogtgcg ccggtcgcca tctccagttt gcaagcaaac tgaaatgctg 1380
ccctcgact gcatg 1395

SEQ ID NO:10 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S рPHK – BT-G)

tttactagga cgctcttgcg gttacgtact tcaggtaccc ccggctttca tggcttgacg 60
ggcggtgtgt acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta 120
gcgaatccag cttcacgaag tcgggttgca gacttcgata cgaactgaga gaggcctttg 180
ggattagcat cctgtcacca ggtagctgcc ttctgtaccc ccattgttaa cacgtgtgta 240
gcccggacg taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc accttctca catcttacga 300
cgttatggca cttaagccga cacctcacgg cagcagctga cgacaacat gcagcacctt 420
cacatttgcc ttacggctat actgtttcca gtatattcaa atgcaattta agccgggta 480
aggttctctg cgtatcatcg aattaaacca catgttctctc cgttgtgcg ggcgccgctc 540
aattcctttg agtttcaccg ttgcggcgct actccccagg tggaaactt aatgctttcg 600
cttggccgct tactgtatat cgcaaacagc gagtatcat cgtttactgt gtggactacc 660
agggtatcta atcctgtttg ataccacac ttctgagcat cagtgtcagt tgcagtcag 720
tgagctgcct tcgcaatcgg agttcttcgt gatataaag catttcaccg ctacaccacg 780

aattccgccc acctctactg tactcaagac agccagtatc aactgcaatt ttacgggtga 840
gccgcaaact ttacaaactg acttaactgt ccacctacgc tccctttaa cccaataaat 900
ccggataacg ctccggtact ccgtattacc gcggctgctg gcacggagtt agccgaccc 960
tattcatatg gtacatacaa aattccacac gtggaaaact ttattcccat ataaaagaag 1020
tttacaaccc atagggcagt cactcttcac gctacttggc tggttcaggc ctgcgccc 1080
tgaccaatat tctcactgc tgcctcccg aggagtttg accgtgtctc agttccaatg 1140
tgggggacct tctctcaga acccctatcc atcgaagggt tggtagagcg ttacctcacc 1200
aactgcctaa tggaacgcat ccccatcgat aacggaaatt ctttaataac aagaccatgc 1260
ggctcgatta taccatcggg tattaatctt tctttcgaaa ggctatcccc gagttatcgg 1320
caggttggtg acgtgttact caccgtgcg ccggctcgca tctccagttg caagcaaact 1380
gaaatgctgc cctcgcactg catgtgtagc cg 1412

SEQ ID NO:11 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S рPHK – BT-H)

ggacgctcct tgcggttacg tacttcaggt acccccggt ttcatggctt gacgggagg 60
gtgtacaagg cccgggaacg tattcacgc gccatggctg atgcgcgatt actagcgaat 120
ccagcttcac gaagtcgggt tgcagacttc gatccgaact gagagaggct tttgggatta 180
gcactctgtc accaggtagc tgccttctgt accccccatt gtaacacgtg ttagccccg 240
gacgtaaggg ccgtgctgat ttgacgtcat cccaccttc ctacatctt acgacggcag 300
tctctctaga gtctcagca tgacctgta gtaactaaag ataagggttg cgctcgttat 360
ggcacttaag ccgacacctc acggcaacg ctgacgacaa ccattgcagca cttcacatt 420
tgcttacgg ctatactgtt tccagtatat tcaaatgcaa ttttaagccg ggtaagggtc 480
ctcgcgtatc atcgaattaa accacatgtt cctccgcttg tgcgggcccc cgtcaattcc 540
tttgagtttc accgttgccg gcgtactccc caggtggaat acttaatgct ttcgcttggc 600
cgcttactgt atatcgcaaa cagcgagtat tcatcgttta ctgtgtggac taccagggt 660
tctaactctg tttgatcccc aactttcga gcactcagtg cagttgcagt ccagtgcagt 720
gccttcgcaa tcggagttct tctgatatac taagcatttc accgctacac cagcaattcc 780
gccacacct actgtactca agacagccag tatcaactgc aattttacgg ttgagccgca 840
aactttcaca actgacttaa ctgtccacct acgtccctt taaacccaat aaatccggat 900
aacgctcgga tctccgtat taccgcggt gctggncac gagttagccg atccttattc 960
atatggtaca tacaaaattc cacacgtgga aaactttatt cccatataaa agaagtttac 1020
aaccatagg gcagtcaccc ttacacgtac ttggctgggt caggcctgcg ccattgacc 1080
aatattcctc actgctgcct ccgtaggag tttggaccgt gtctcagttc caatgtgggg 1140
gaccttctc tcagaacccc tatccatcga aggtttggtg agccgttacc tcaccaactg 1200
cctaattgaa cgcacccca tcgataacg aaattcttta ataacaagac catgcggtct 1260
gattatacca tcgggtatta atctttcttt cgaaggcta tccccgagtt atcggcaggt 1320
tggtacgtg ttaactaccc gtgcgcgggt cgcacatctc agtttgcaag caaactgaaa 1380
tgctgcccc cgaactgca 1398

SEQ ID NO:12 (ген *Bacteroides thetaiotaomicron* для 16S рPHK – BT-I)

gctccttgcg gttacgtact tcaggtaacc ccggctttca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
cttcacgaag tcgggttgca gacttcgatc cgaactgaga gaggttttg ggattagcat 180
cctgtcacca ggtagctgcc ttctgtaccc ccattgtaa cacgtgtgta gccccggacg 240

taagggcgt gctgatttga cgtcatcccc accttctca catcttacga cggcagtcctc 300
 tctagagtcc tcagcatgac ctgttagtaa ctaaagataa gggttgcgct cgttatggca 360
 cttaagccga cacctcacgg cagcagctga cgacaacccat gcagcacctt cacatttgcc 420
 ttgcggctaa cctgtttcca gawtattcaa atgcaattta agcccggtta aggttctctg 480
 cgtatcatcg aattaaacca catgttctctc cgcttgtgcg ggcccccgtc aattcctttg 540
 agtttcaccg ttgccggcgt actccccagg tggaatactt aatgctttcg cttggccgct 600
 tactgtatat cgcaaacagc gagtattcat cgtttactgt gtggactacc agggatatcta 660
 atcctgtttg ataccacac tttcgagcat cagtgtcagt tgcagtcacg tgagctgcct 720
 tcgcaatcgg agttcttcgt gatataaag catttcaccg ctacaccacg aattccgccc 780
 acctctactg tactcaagac agccagtatc aactgcaatt ttacggttga gccgcaaact 840
 ttcacaactg acttaactgt ccacctacgc tccctttaa ccgaataaat ccggataacg 900
 ctoggatcct ccgtattacc gcggctgctg gcacggagtt agccgatcct tattcatatg 960
 gtacatacaa aattccacac gtggaaaact ttattcccat ataaaagaag tttacaaccc 1020
 atagggcagt catccttcac gctacttggc tggttcaggc tttcgtccat tgaccaatat 1080
 tcctcactgc tgctcccggt aggagtttgg accgtgtctc agttccaatg tgggggacct 1140
 tcctctcaga acccctatcc atcgaagggt tggtagccg ttacctcacc aactgcctaa 1200
 tggaacgcat ccccatcgat aaccgaaatt ctttaataac aagaccatgc ggtctaatta 1260
 taccatcggg tattaatctt tctttcgaaa ggctatcccc gagttatcgg cagggttgat 1320
 acgtgttact caccctgctg ccggtcgcca tctccagttt gcaagcaaac tgaaatgctg 1380
 cccctcgact gca 1393

ССЫЛКИ:

- [i] Spor *et al.* (2011) *Nat Rev Microbiol.* 9(4):279-90.
- [ii] Tap *et al.* (2009), *Environ Microbiol.* 11(10):2574-84
- [iii] Macpherson *et al.* (2001) *Microbes Infect.* 3(12):1021-35
- [iv] Mazmanian *et al.* (2005) *Cell* 15:122(1):107-18.
- [v] Frank *et al.* (2007) *PNAS* 104(34):13780-5.
- [vi] Machiels *et al.* (2013) *Gut.* 63(8):1275-83.
- [vii] WO 2013/050792
- [viii] WO 2014/167338
- [ix] Lee and Lee (2014) *World J Gastroenterol.* 20(27): 8886-8897.
- [x] Xie *et al.* (2016) *Journal Dairy Sci.* 99:6913–6921
- [xi] YQ *et al.* (2016), *J. Dig. Dis.*, “Therapeutic Modulation of the Gut Microbiota in IBD - More Questions to Be Answered”, Oct 15, 1751-2980, 12422, Epub ahead of print.
- [xii] Gong *et al.* *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:6951091
- [xiii] Ott and Schreiber *Gut.* 2006 Aug; 55(8): 1207.
- [xiv] Lozupone (2012). *Nature.* 2012 September 13; 489 (7415): 220–230
- [xv] Claesson, *et al.* (2012) *Nature*, 488, 178-184.
- [xvi] Hansen, *et al.*, (2010), *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 26(6): 564-571.
- [xvii] Turnbaugh *et al.* *Nature*, 457(7228): 480-484.
- [xviii] Mosca *et al.* (2016) *Front.Microbiol.* 7:455
- [xix] Faith *et al.* (2013), *Science*, 341(6141): 1237439
- [xx] Wang *et al.* (2009) *ISME J.* 3(8): 944-954.
- [xxi] Faith *et al.* (2013), *Science*, 341(6141): 1237439
- [xxii] Masco *et al.* (2003) *Systematic and Applied Microbiology*, 26:557-563.
- [xxiii] Srůtková *et al.* (2011) *J. Microbiol. Methods*, 87(1):10-6.
- [xxiv] Miyamoto-Shinohara *et al.* (2008) *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 54, 9–24.
- [xxv] Leslie *et al.* (1995) *Appl. Environ. Microbiol.* 61, 3592–3597.
- [xxvi] Mitropoulou *et al.* (2013) *J Nutr Metab.* (2013) 716861.
- [xxvii] Kailasapathy *et al.* (2002) *Curr Issues Intest Microbiol.* 3(2):39-48.
- [xxviii] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), отредактировано A Wade and PJ Weller
- [xxix] Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)
- [xxx] US 2016/0067188
- [xxxi] *Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition* (2010) Ronald Atlas, CRC Press.
- [xxxii] Strobel (2009) *Methods Mol Biol.* 581:247-61.
- [xxxiii] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy.* 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [xxxiv] *Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course.* (Ream *et al.*, eds., 1998, Academic Press).
- [xxxv] *PCR (Introduction to Biotechniques Series)*, 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
- [xxxvi] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30
- [xxxvii] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в способе повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты у субъекта.

2. Композиция, содержащая бактериальный штамм, имеющий последовательность 16s рРНК, которая на по меньшей мере 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности 16s рРНК бактериального штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341, для применения в способе повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты у субъекта.

3. Композиция по п. 1 или п. 2 для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта, причем заболевание или нарушение связано с уровнем разнообразия микробиоты, который снижен по сравнению с уровнем разнообразия микробиоты у здорового субъекта, и при этом лечение или профилактика включает повышение разнообразия микробиоты у субъекта.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что субъект имеет сниженное разнообразие микробиоты по сравнению со здоровым субъектом.

5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что субъект имеет менее 99 различных видов бактерий и/или менее 190 различных бактериальных штаммов в своей микробиоте.

6. Композиция по п. 1 или п. 2 для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта, причем заболевание или нарушение связано со сниженной стабильностью микробиоты по сравнению со здоровым субъектом, и при этом лечение или профилактика включает индукцию стабильности микробиоты у субъекта.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что субъект имеет сниженную стабильность микробиоты по сравнению со здоровым субъектом.

8. Композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что композиция предназначена для применения в способе лечения или профилактики СРК, ВЗК, ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, злокачественного новообразования, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний, или одного или более метаболических заболеваний/нарушений.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что заболевание представляет собой болезнь Крона.

10. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что заболевание представляет собой астму.

11. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит или рассеянный склероз.

12. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что заболевание представляет собой злокачественное новообразование.

13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что субъект одновременно получает лечение химиотерапией.

14. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что повышение разнообразия микробиоты и/или индукция стабильности микробиоты предназначены для неацетогенных бактерий.

15. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что повышение разнообразия микробиоты и/или индукция стабильности микробиоты предназначены как для ацетогенных, так и для неацетогенных бактерий.

16. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что субъект представляет собой младенца, родившегося путем кесарева сечения.

17. Композиция по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что субъект представляет собой ослабленного пожилого субъекта.

18. Композиция по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что возраст субъекта составляет от 10 до 19 лет.

19. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что разнообразие микробиоты повышается и/или стабильность микробиоты индуцируется в кишечнике субъекта.

20. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что разнообразие микробиоты повышается и/или стабильность микробиоты индуцируется в дистальном отделе кишечника субъекта.

21. Композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что композиция содержит бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron* для применения в способе повышения разнообразия микробиоты и/или индукции стабильности микробиоты у субъекта с диагнозом ВЗК.

22. Композиция по п. 21, отличающаяся тем, что ВЗК представляет собой болезнь Крона.

23. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что бактериальный штамм имеет последовательность 16s рНК, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 1-12.

24. Композиция по п. 23, отличающаяся тем, что бактериальный штамм имеет последовательность 16s рНК, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 1.

25. Композиция по п. 24, отличающаяся тем, что бактериальный штамм представляет собой бактерию *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированную под номером доступа NCIMB 42341.

26. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция предназначена для перорального введения.

27. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция содержит один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов или

носителей.

28. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что бактериальный штамм лиофилизирован.

29. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что бактериальный штамм является жизнеспособным.

30. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что бактериальный штамм способен частично или полностью колонизировать кишечник.

31. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит единственный штамм из рода *Bacteroides*.

32. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция содержит штамм бактерий из рода *Bacteroides* и не содержит бактерий из каких-либо других родов или содержит такие другие бактерии только в минимальных количествах.

33. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция содержит *Bacteroides thetaiotaomicron* и не содержит бактерий любого другого вида или содержит такие другие бактерии только в минимальных количествах.

34. Композиция по любому из пп. 1-33, которая содержит *Bacteroides thetaiotaomicron* в виде части микробного консорциума.

35. Пищевой продукт, содержащий композицию по любому из предшествующих пунктов, для применения по любому из предшествующих пунктов.

36. Вакцинная композиция, содержащая композицию по любому из предшествующих пунктов, для применения по любому из предшествующих пунктов.

37. Способ повышения или поддержания разнообразия кишечной микробиоты у субъекта и/или индукции стабильности кишечной микробиоты у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции, содержащей бактериальный штамм, имеющий последовательность 16s рРНК, которая на по меньшей мере 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности 16s рРНК бактериального штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341.

38. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из СРК, ВЗК, ожирения, диабета 2-го типа, злокачественного новообразования, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний и одного или более метаболических заболеваний/нарушений, причем способ включает диагностирование у субъекта снижения уровня разнообразия кишечной микробиоты и/или снижения стабильности его кишечной микробиоты и после этого введение субъекту композиции, содержащей бактериальный штамм, имеющий последовательность 16s рРНК, которая на по меньшей мере 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности 16s рРНК бактериального штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341.

39. Способ по п. 37 или п. 38, отличающийся тем, что бактериальный штамм принадлежит к виду *Bacteroides thetaiotamicron*.

По доверенности

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ (СТ. 34 РСТ)

1. Композиция, содержащая бактериальный штамм вида *Bacteroides thetaiotaomicron*, для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта, который имеет сниженное разнообразие микробиоты по сравнению со здоровым субъектом, причем заболевание или нарушение связано с уровнем разнообразия микробиоты, который снижен по сравнению с уровнем разнообразия микробиоты у здорового субъекта, и при этом лечение или профилактика включает повышение разнообразия микробиоты у субъекта.

2. Композиция, содержащая бактериальный штамм, имеющий последовательность 16s рНК, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности 16s рНК бактериального штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341, для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта, который имеет сниженное разнообразие микробиоты по сравнению со здоровым субъектом, причем заболевание или нарушение связано с уровнем разнообразия микробиоты, который снижен относительно разнообразия микробиоты здорового субъекта, и при этом лечение или профилактика включает повышение разнообразия микробиоты у субъекта.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что субъект имеет менее 99 различных видов бактерий и/или менее 190 различных бактериальных штаммов в своей микробиоте.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что композиция предназначена для применения в способе лечения или профилактики СРК, ВЗК, ожирения, диабета 2-го типа, одного или более инфекционных заболеваний, злокачественного новообразования, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний, или одного или более метаболических заболеваний/нарушений.

5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что заболевание представляет собой болезнь Крона.

6. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что заболевание представляет собой астму.

7. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит или рассеянный склероз.

8. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что заболевание представляет собой злокачественное новообразование.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что субъект одновременно получает лечение химиотерапией.

10. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что снижение разнообразия микробиоты связано с неацетогенными бактериями.

11. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что повышение разнообразия микробиоты связано как с ацетогенными, так и неацетогенными

бактериями.

12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что субъект представляет собой младенца, родившегося путем кесарева сечения.

13. Композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что субъект представляет собой ослабленного пожилого субъекта.

14. Композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что возраст субъекта составляет от 10 до 19 лет.

15. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что разнообразие микробиоты повышается в кишечнике субъекта.

16. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что разнообразие микробиоты повышается в дистальном отделе кишечника субъекта.

17. Композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что композиция содержит штамм бактерий вида *Bacteroides thetaiotaomicron* для применения в способе повышения разнообразия микробиоты у субъекта с диагнозом ВЗК.

18. Композиция по п. 17, отличающаяся тем, что ВЗК представляет собой болезнь Крона.

19. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что бактериальный штамм имеет последовательность 16s рНК, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 1-12.

20. Композиция по п. 19, отличающаяся тем, что бактериальный штамм имеет последовательность 16s рНК, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 1.

21. Композиция по п. 20, отличающаяся тем, что бактериальный штамм представляет собой бактерию *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированную под номером доступа NCIMB 42341.

22. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция предназначена для перорального введения.

23. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция содержит один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей.

24. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что бактериальный штамм лиофилизирован.

25. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что бактериальный штамм является жизнеспособным.

26. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что бактериальный штамм способен частично или полностью колонизировать кишечник.

27. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит единственный штамм из рода *Bacteroides*.

28. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что

композиция содержит штамм бактерий из рода *Bacteroides* и не содержит бактерий из каких-либо других родов или содержит такие другие бактерии только в минимальных количествах.

29. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция содержит *Bacteroides thetaiotaomicron* и не содержит бактерий любого другого вида или содержит такие другие бактерии только в минимальных количествах.

30. Композиция по любому из пп. 1-29, которая содержит *Bacteroides thetaiotaomicron* в виде части микробного консорциума.

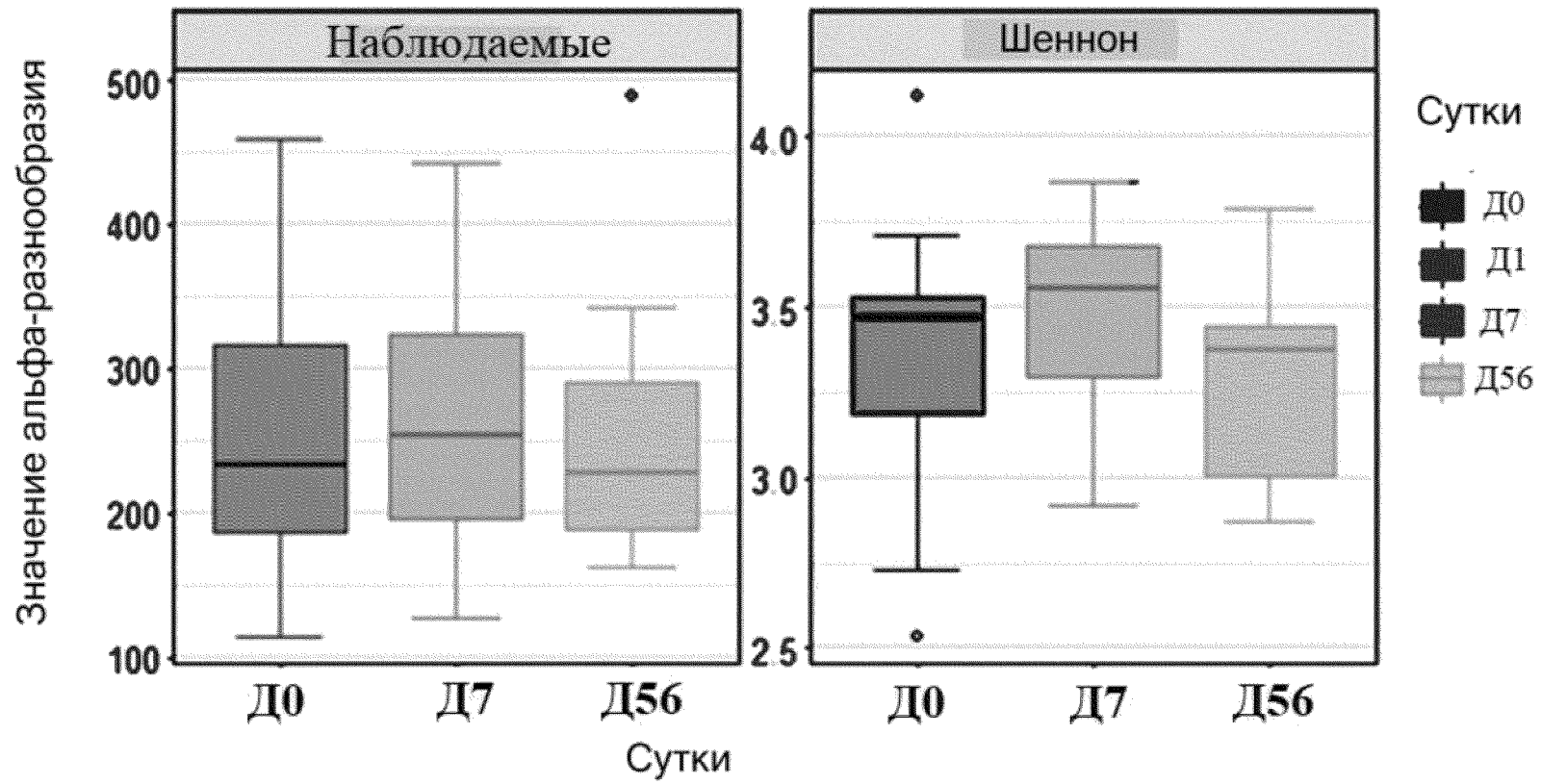
31. Пищевой продукт, содержащий композицию по любому из предшествующих пунктов, для применения по любому из предшествующих пунктов.

32. Вакцинная композиция, содержащая композицию по любому из предшествующих пунктов, для применения по любому из предшествующих пунктов.

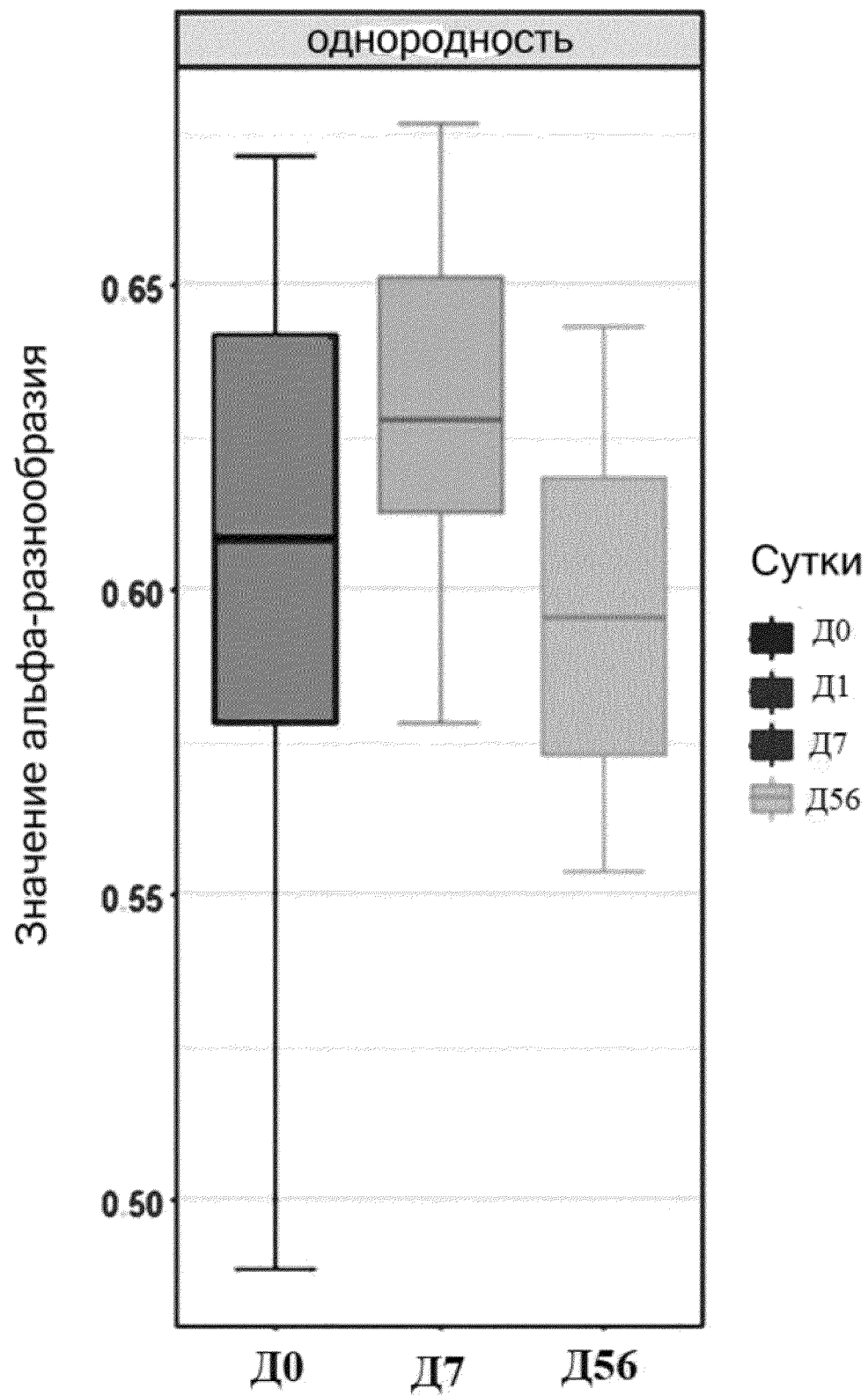
33. Способ повышения или поддержания разнообразия кишечной микробиоты у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции, содержащей бактериальный штамм, имеющий последовательность 16s рРНК, которая на по меньшей мере 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности 16s рРНК бактериального штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341.

34. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из СРК, ВЗК, ожирения, диабета 2-го типа, злокачественного новообразования, одного или более инфекционных заболеваний, одного или более аллергических заболеваний, одного или более аутоиммунных заболеваний и одного или более метаболических заболеваний/нарушений, причем способ включает диагностирование у субъекта снижения уровня разнообразия кишечной микробиоты и после этого введение субъекту композиции, содержащей бактериальный штамм, имеющий последовательность 16s рРНК, которая на по меньшей мере 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% идентична последовательности 16s рРНК бактериального штамма *Bacteroides thetaiotaomicron*, депонированного под номером доступа NCIMB 42341.

35. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что бактериальный штамм принадлежит к виду *Bacteroides thetaiotamicron*.



Фиг. 1



Фиг. 2