

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041936**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.16

(51) Int. Cl. *A61K 35/74* (2015.01)
A23C 9/123 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891508

(22) Дата подачи заявки
2016.12.23

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПИЩЕВОЙ ПРОДУКТ, СОДЕРЖАЩИЕ
НОВЫЕ ШТАММЫ LACTOBACILLUS FERMENTUM**

(31) **62/387,474**

(56) US-B2-8349316
US-A1-20100266549
US-A-6066343

(32) **2015.12.24**

(33) **US**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/US2016/068557**

(87) **WO 2017/112945 2017.06.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЭЙРИ Э ДЭЙ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Вальехо Гальанд Белинда, Гонсалес
Кордова Аарон Фернандо, Ферегрино
Кесада Хосе Антонио, Ферегрино
Кесада Хуан Карлос (MX)**

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

(57) Изобретение касается фармацевтической композиции и пищевого продукта, которые содержат штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.

041936
B1

041936
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США серийный номер 62/387474, поданной 24 декабря 2015 г., которая полностью включена здесь посредством ссылки в полном объеме.

Список последовательностей

Настоящая заявка содержит список последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и включен здесь посредством ссылки в полном объеме. Указанная копия ASCII, созданная 23 декабря 2016 г., названа UGD-001-Sequence-Listing.txt и имеет размер 1839 байт.

Уровень техники

Молочнокислые бактерии, включая бактерии родов *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* и *Pediococcus*, давно используются в качестве ферментирующих агентов для консервирования пищевых продуктов и для получения из молока разнообразных пищевых продуктов, таких как сыр, йогурт и другие ферментированные молочные продукты. В последнее время было обнаружено, что некоторые штаммы молочнокислых бактерий проявляют полезные для людей и животных свойства, включая, например, улучшение функции иммунной системы.

Несмотря на преимущества, достигнутые к настоящему времени, все еще существует потребность в дополнительных штаммах молочнокислых бактерий для применения в целях улучшения функции иммунной системы.

Сущность изобретения

Настоящее раскрытие относится к новым штаммам *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060 и бактериальному препарату, содержащему их, который может продуцировать биологически активный ферментированный молочный продукт, в частности продукт, который модулирует иммунную систему для улучшения здоровья.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к композиции или съедобному продукту, содержащему один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. В вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S rPHK SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2. Например, композиция содержит штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.

Согласно одному аспекту модуляция иммунной системы представляет собой модуляцию общего IgA и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10). Согласно другому аспекту модуляция иммунной системы представляет собой модуляцию провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-2 (IL-2). Этот биологически активный ферментированный молочный продукт можно получить для производства функционального пищевого продукта. Другой аспект относится к выделению биологически активных фракций из этого ферментированного молочного продукта и их добавлению в пищевую добавку или фармацевтического препарата.

Lactobacillus fermentum, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, можно использовать для получения биологически активного ферментированного молочного продукта, обладающего замечательной способностью модулировать иммунную систему людей или млекопитающих. Такой биологически активный ферментированный молочный продукт или выделенные из него биологически активные фракции обеспечивают способ индуцирования, повышения или стимулирования секреции цитокинов, таких как интерлейкин-10 (IL-10) и антитела иммуноглобулин А (IgA). С другой стороны, такой биологически активный ферментированный молочный продукт или его активные фракции не индуцировали провоспалительную реакцию, такую как проявленная интерлейкином-2 (IL-2) или интерлейкином-6 (IL-6).

Биологически активный ферментированный молочный продукт или выделенные из него фракции, описанные здесь, являются приемлемым вариантом модуляции иммунной системы без побочных эффектов, производимых некоторыми лекарственными средствами. Кроме того, такой биологически активный ферментированный молочный продукт или выделенные из него фракции индуцирует противовоспалительный эффект на системном уровне. Следовательно, указанные штаммы *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, и полученные из них биологически активные соединения можно использовать в фармацевтических препаратах, а также в пищевых продуктах.

Новые штаммы *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, и биологически активные продукты, содержащие или полученные из новых штаммов *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, можно вводить лицам, страдающим дефицитом иммунной системы, и, в частности, дефектом секреции цитокинов, с целью модуляции и улучшения функционирования их иммунной системы и секреции цитокинов.

Биологически активные соединения могут образовываться под действием новых штаммов *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, в процессе ферментации молочных субстратов. Одна цель заключается в производстве пищевых продуктов с биологически активными соединениями для

получения функциональных пищевых продуктов в результате действия специфических штаммов *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, на субстрате пищевого продукта. Кроме того, эти биологически активные соединения можно использовать в съедобном продукте, таком как пищевая добавка или как фармацевтическая композиция. Новые штаммы *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, можно концентрировать в полученных пищевых продуктах для обеспечения повышенной эффективности.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлен график, показывающий рост клеток *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и NRRL B-67060. Оптическую плотность (OD₆₀₀) измеряли после инкубации клеток на базовой среде с муцином или глюкозой в течение 24 ч. Представленные величины являются средними значениями (n=3), и средние значения для каждой величины без общей буквы статистически значимо различаются (p<0,05).

На фиг. 2 представлен график, показывающий продукцию молочной кислоты в молоке, ферментированном *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, в указанные моменты времени. Представленные величины являются средними значениями (n=3), и средние значения для каждой величины без общей буквы статистически значимо различаются (p<0,05).

На фиг. 3 представлен график, показывающий значения pH молока, ферментированного *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, в указанные моменты времени. Представленные величины являются средними значениями (n=3), и средние значения для каждой величины без общей буквы статистически значимо различаются (p<0,05).

На фиг. 4 представлен график, показывающий протеолитическую активность, измеренную по поглощению при 340 нм в молоке, ферментированном *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, в разное время инкубации. Представленные величины являются средними значениями (n=3), и средние значения для каждой величины без общей буквы статистически значимо различаются (p<0,05).

На фиг. 5 представлен график, показывающий влияние перорального введения молока, ферментированного *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, на продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 у крыс. Представленные величины являются средними значениями (n=6), и средние значения для каждой величины без общей буквы статистически значимо различаются (p<0,05).

На фиг. 6 представлен график, показывающий влияние перорального введения молока, ферментированного *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, на продукцию противовоспалительного цитокина IL-6 у крыс. Представленные величины являются средними значениями (n=6), и средние значения для каждой величины без общей буквы статистически значимо различаются (p<0,05).

Подробное описание изобретения

Настоящее раскрытие частично относится к новым штаммам *Lactobacillus fermentum*, далее именуемым NRRL B-67059 и NRRL B-67060. NRRL B-67059 и NRRL B-67060 были депонированы 17 апреля 2015 в Национальном центре сельскохозяйственного использования исследований Министерства сельского хозяйства Соединенных Штатов Америки.

В том смысле, в каком здесь используется NRRL B-67059 и NRRL B-67060, подразумевается, что они относятся к депонированным штаммам *Lactobacillus fermentum*, а также к потомству, полученному пересевом выделенных штаммов или их мутантов, которые сохраняют биологические свойства депонированных штаммов NRRL B-67059 и NRRL B-67060. В вариантах осуществления *Lactobacillus fermentum* по настоящему раскрытию имеет по меньшей мере 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности генома с депонированными NRRL B-67059 и NRRL B-67060. В вариантах осуществления *Lactobacillus fermentum* по настоящему раскрытию имеет по меньшей мере 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S рPHK SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2 соответственно.

В настоящем изобретении используются следующие сокращения:

L. fermentum - *Lactobacillus fermentum*;

МКБ - молочнокислые бактерии;

КОЕ - колониеобразующие единицы.

Композиции.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.

В вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S рPHK SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2. Например, композиция содержит штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. В вариантах осуществления штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060 очищают. В вариантах осуществления композиции содержит или может содержать биологически активное вещество, добавку, наполнитель, эмульгатор, лекарственное средство и/или консервант.

В некоторых вариантах осуществления композицию по настоящему раскрытию получают в виде фармацевтической композиции или съедобного продукта. Например, фармацевтическая композиция находится или может находиться в твердой лекарственной форме, полутвердой лекарственной форме или жидкой лекарственной форме. В вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой или может представлять собой таблетку, пастилку или капсулу.

В вариантах осуществления таблетка или капсула включает микротаблетки, минитаблетки, шарики или гранулы, содержащие лиофилизированный порошок штамма. В вариантах осуществления полутвердая лекарственная форма представляет собой гель, крем, мазь или жевательную пастилку. В вариантах осуществления жидкая форма представляет собой или может представлять собой эмульсию или раствор.

В вариантах осуществления композицию или фармацевтическую композицию по настоящему раскрытию можно получить или получают для перорального, ректального или парентерального введения субъекту, нуждающемуся в этом.

В вариантах осуществления съедобный продукт по настоящему раскрытию представляет собой пищевой продукт или пищевую добавку. Пищевой продукт или пищевая добавка содержит или может содержать пищевой носитель. Пищевой продукт или пищевая добавка содержит или может содержать молочный продукт.

В вариантах осуществления съедобный продукт по настоящему раскрытию представляет собой молочный продукт.

В вариантах осуществления съедобный продукт по настоящему раскрытию представляет собой напиток.

Съедобные продукты.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к съедобному продукту или фармацевтической композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют, по меньшей мере, от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. Например, съедобный продукт и/или фармацевтическая композиция содержит штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. В вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к съедобному продукту и/или фармацевтической композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S rPHK SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2. В вариантах осуществления штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или *Lactobacillus fermentum* штамм NRRL B-67060 очищают.

В вариантах осуществления съедобный продукт или фармацевтическая композиция по настоящему содержит или может содержать биологически активное вещество, добавку, наполнитель, эмульгатор, лекарственное средство и/или консервант. В некоторых вариантах осуществления съедобный продукт представляет собой пищевой продукт или пищевую добавку. В некоторых вариантах осуществления пищевой продукт или пищевая добавка содержит пищевой носитель. В некоторых вариантах осуществления пищевой продукт или пищевая добавка содержит молочный продукт. В некоторых вариантах осуществления съедобный продукт получают в виде молочного продукта. В некоторых вариантах осуществления съедобный продукт получают в виде напитка.

Кроме того, предоставлены физиологически приемлемые композиции, содержащие штаммы *Lactobacillus fermentum*, например депонированные штаммы NRRL B-67059 и NRRL B-67060, и физиологически приемлемый носитель.

Используемый здесь термин "физиологически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый носитель" означает буферы, носители и вспомогательные вещества, подходящие для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерное с разумным соотношением пользы/риска. Носитель(и) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими компонентами композиций и не вреден для реципиента. Физиологически приемлемый носитель можно вводить индивидууму вместе с соответствующим активным соединением, не вызывая клинически неприемлемых биологических эффектов или взаимодействуя вредным образом с любыми другими компонентами композиции, в которой он содержится. Физиологически приемлемые носители включают буферы, растворители, дисперсионные среды, покрытия, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т.п., которые совместимы с введением фармацевтического препарата. Физиологически приемлемые носители включают любой из стандартных носителей, таких как забуференный фосфатом солевой раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии типов масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих веществ. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и вспомогательных веществ см., например, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]. Физиологически приемлемые носители включают буферы, растворители, дисперсионные среды, покрытия, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т.п., которые совместимы с введением фармацевтического препарата. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области техники.

Использование таких сред и/или агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области. В некоторых вариантах осуществления композиция вводится перорально и включает энтеросолюбильное покрытие, подходящее для регулирования места всасывания инкапсулированных веществ в пищеварительной системе или кишечнике. Например, энтеросолюбильное покрытие может включать сополимер этилакрилата-метакриловой кислоты. Используемый здесь термин "носитель" относится к среде, используемой для переноса активных веществ. Носители по настоящему изобретению обычно содержат такие компоненты, как полимеры и растворители.

Кроме того, предоставлены ферментированные молочные продукты, полученные с использованием штаммов *Lactobacillus fermentum*, например депонированные штаммы NRRL B-67059 или NRRL B-67060. Используемый здесь термин "ферментированный молочный продукт" относится к продуктам, которые получают размножением молочнокислых бактерий, например *Lactobacillus fermentum*, в молочной основе, приводящим к молочному сгустку. Молочный препарат, используемый в качестве исходного сырья для ферментации, может представлять собой обезжиренное или необезжиренное молоко, необязательно концентрированное или в виде порошка. Кроме того, этот молочный препарат можно подвергнуть операции термической обработки, которая является, по меньшей мере, столь же эффективной, как пастеризация. Конкретные характеристики различных ферментированных молочных продуктов зависят от различных факторов, таких как состав молочной основы, температура инкубации, молочнокислая микрофлора и/или немолчнокислая микрофлора. Таким образом, ферментированные молочные продукты, полученные здесь, включают, например, различные виды обычного йогурта, йогурт с низким содержанием жира, нежирный йогурт, кефир, имер, пахту, молочный жир, сметану и кислые взбитые сливки, а также свежие сыры. Способы получения ферментированных молочных продуктов хорошо известны в данной области техники. Используемый здесь термин "биологически активный молочный продукт" относится к ферментированному молочному продукту, который может оказывать влияние на биологическую функцию. Биологическая активность биологически активного молочного продукта может быть, например, обусловлена конкретными соединениями, продуцируемыми штаммами *Lactobacillus fermentum* во время ферментации молочных продуктов.

Соответственно, здесь также предоставлены выделенные фракции биологически активного молочного продукта, т.е. фракции биологически активного молочного продукта или выделенные соединения биологически активного молочного продукта, т.е. биологически активные соединения, которые обладают такими же биологическими свойствами, как и биологически активный молочный продукт. Способы фракционирования ферментированных молочных продуктов или выделенных соединений из ферментированных молочных продуктов хорошо известны в данной области техники.

Раскрытые штаммы *Lactobacillus fermentum*, биологически активные молочные продукты, фракции биологически активных молочных продуктов или биологически активные соединения могут составлять рецептуру физиологически приемлемых композиций в комбинации с подходящими физиологически приемлемыми носителями.

Дополнительные компоненты композиции могут включать трегалозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, гиалуронат натрия, альгинат натрия, хитозан и его производные, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, триацетин, N,N-диметилацетамид, пирролидон, диметилсульфоксид, этанол, N-(β-гидроксиэтил)лактамид, 1-метил-2-пирролидинон, триглицериды, моноглицерин, сорбит, лецитин, метилпарабен, пропилпарабен, полисорбаты, блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, двухблочные полимеры или трехблочные сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида, этоксилированные эмульгаторы, сложные эфиры полиэтиленгликоля, лаурат сахарозы, токоферол-ПЭГ-сукцинат, фосфолипиды и их производные и/или другие неионные самоэмульгирующиеся агенты. Дополнительные компоненты композиции могут включать триацетин, L-лизин, ацетат аммония.

Раскрытые штаммы *Lactobacillus fermentum*, биологически активные молочные продукты, фракции биологически активных молочных продуктов или биологически активные соединения могут составлять рецептуру препаратов, включающих, например, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалянты и аэрозоли и композиции для местного применения. Композиции могут быть предназначены для целого ряда различных путей введения, включая, например, пероральное, буккальное, сублингвальное, ректальное, парентеральное, внутривенное, внутримышечное, трансдермальное или внутрижелудочное введение.

В вариантах осуществления композиция представляет собой пищевой продукт. Представляющие интерес пищевые продукты включают раскрытый штамм *Lactobacillus fermentum* в комбинации с пищевым носителем. Под пищевым носителем понимается носитель, который является питательным веществом, которое съедается, выпивается или иным образом принимается внутрь организма для поддержания жизни, обеспечения энергией, стимулирования роста и т.п. Примеры пищевых носителей или представляющих интерес пищевых продуктов включают, но не ограничиваются ими, смеси для детского питания или начальные детские смеси, продукты для детского питания (например, пюреобразные пищевые продукты, подходящие для потребления детям в возрасте до 1 года или от 1 года до 3 лет), чипсы, печенье, хлеб, спреды, кремы, йогурты, жидкие напитки, шоколадосодержащие продукты, конфеты, мороженое,

зерновые продукты, кофе, пюреобразные пищевые продукты, воду, жидкие молочные продукты, молоко, концентрированное молоко, ферментированное молоко, йогурт, простоквашу, замороженный йогурт, напитки, ферментированные молочнокислыми бактериями, сухое молоко, мороженое, сливочные сыры, сухие сыры, соевое молоко, ферментированное соевое молоко, овощные и фруктовые соки, соки, спортивные напитки, кондитерские изделия, желе, леденцы, детские молочные смеси, продукты диетического питания и/или корма для животных. В вариантах осуществления композиция представляет собой пищевую добавку. Пищевая добавка может дополнительно включать, например, подсластитель, стабилизатор, ароматизатор, эмульгатор и/или краситель.

В вариантах осуществления композиция (например, фармацевтическая композиция) и/или съедобный продукт по настоящему раскрытию содержит около 0,01 мг, около 0,05 мг, около 0,1 мг, около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг или около 250 мг одного или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.

В вариантах осуществления композиция (например, фармацевтическая композиция) и/или съедобный продукт по настоящему раскрытию содержит от около 0,01% (вес./вес. или вес./об.) до около 50% (вес./вес. или вес./об.) биологически активного агента, добавки, вспомогательного вещества, эмульгатора, лекарственного средства, фармацевтически приемлемого носителя и/или консерванта.

Методы лечения и/или профилактики.

Вышеуказанные композиции можно использовать для лечения или профилактики при различных медицинских показаниях.

"Лечение" включает любой эффект, например уменьшение, снижение, модулирование, предупреждение или устранение, который приводит к положительному изменению состояния, заболевания, расстройства и т.п. "Лечение" или "терапия" болезненного состояния включает: (1) ингибирование болезненного состояния, т.е. остановку развития болезненного состояния или его клинических симптомов; (2) облегчение болезненного состояния, т.е. осуществление временной или постоянной регрессии болезненного состояния или его клинических симптомов; (3) снижение или уменьшение симптомов болезненного состояния; или (4) предупреждение болезненного состояния, например, оказывая воздействие, препятствующее развитию клинических симптомов болезненного состояния у субъекта, который может быть подвержен или предрасположен к болезненному состоянию, но еще не испытывает или не проявляет симптомов болезненного состояния. Используемый здесь термин "профилактика" или "предупреждение" описывает снижение или устранение проявления симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства. Термин "профилактика", при его использовании в отношении состояния, принят в данной области и относится к лекарственной форме, композиции и/или средству, которое снижает частоту или задерживает проявление признаков и/или симптомов заболевания у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает композицию.

Под словом "снижать" или другими его формами, такими как "снижающий" или "снижение", подразумевается понижение проявления или признака. Понятно, что это, как правило, относится к некоторому стандартному или ожидаемому значению, другими словами, оно является относительным, за исключением того, что не всегда необходимо ссылаться на стандартное или относительное значение.

Поскольку способы по настоящему раскрытию относятся к профилактике заболеваний, понятно, что термин "предупреждение" не предполагает полного предотвращения болезненного состояния. Скорее, в том смысле, в котором здесь используется термин "предупреждение", он относится к способности квалифицированного специалиста идентифицировать популяцию, которая восприимчива к заболеваниям, в результате чего введение соединений по настоящему раскрытию можно осуществлять до начала заболевания. Этот термин не означает, что болезненное состояние полностью исключается.

Термин "уменьшение интенсивности симптома" или другие формы слова, такие как "уменьшить интенсивность симптома", используется здесь для обозначения того, что введение лекарственного средства по настоящему раскрытию ослабляет один или более симптомов заболевания или расстройства у носителя и/или уменьшает, ингибирует или устраняет конкретный симптом, связанный с заболеванием или расстройством, до и/или после введения лекарственного средства.

В вариантах осуществления раскрытую композицию, например композицию, содержащую штамм *Lactobacillus fermentum*, биологически активный молочный продукт, фракцию биологически активного молочного продукта или биологически активные соединения, можно использовать в способе лечения дефицита иммунной системы, например дефицита секреции цитокинов, например, IL-10, IL-6 и/или IL-2. Следовательно, такой способ включает введение эффективного количества раскрытой композиции для лечения субъекта.

В том смысле, в котором здесь используются термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", они относятся к количеству вещества, которое является достаточным, по меньшей мере, для частичного лечения заболевания при введении пациенту. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от заболевания, пути введения компонента и воз-

раста, веса и т.п. пациента, которого лечат. Соответственно, эффективным количеством конкретного ингибитора композиции/съедобного продукта является количество композиции/съедобного продукта, требуемое в отношении необходимой цели для пациента. Эффективное количество можно вводить одним или более введением, применением или дозированием и не предназначено для ограничения конкретной композицией или способа введения.

"Пациент", как описано здесь, относится к любому животному, страдающему или с диагнозом заболевания или расстройства, включающему, но не ограничивающемуся ими, млекопитающих, приматов и людей. В некоторых вариантах осуществления пациент может быть млекопитающим, отличным от человека, таким как, например, кошка, собака или лошадь. В предпочтительном варианте осуществления пациент является человеком.

Используемый здесь термин "субъект" означает индивидуум. Таким образом, "субъект" может включать домашних животных (например, кошек, собак и т.п.), домашний скот (например, крупный рогатый скот, лошадей, свиней, овец, коз и т.п.), лабораторных животных (например, мышей, кроликов, крыс, морских свинок и т.п.) и птиц. "Субъект" может также включать млекопитающее, например, примата или человека. Термины "субъект" и "пациент" можно использовать взаимозаменяемо, однако в некоторых вариантах осуществления субъекту нельзя поставить диагноз или он страдает от болезни или расстройства, хотя может нуждаться в лечении.

В том смысле, в котором используется в данном описании термин "введение", он означает введение в виде суппозитория, введение путем местного контакта (например, спрей), парентеральное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, интраназальное или подкожное введение субъекту. Введение осуществляют любым путем, включающим парентеральный и трансмукозальный (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомных композиций, внутривенной инфузии, трансдермальных пластырей и т.п.

В том смысле, в котором используется в данном описании термин "последовательное введение", он предусматривает, что введение двух компонентов (например, композиций, описанных в данном раскрытии) происходит по отдельности в один и тот же день или не происходит в один и тот же день (например, происходит в последовательные дни).

В том смысле, в котором используется в данном описании термин "одновременное введение", он предусматривает совпадение по длительности, по меньшей мере частичное. Например, когда два компонента (например, любые композиции, описанные в данном раскрытии, которые имеют биологическую активность) вводят одновременно, их введение происходит в течение определенного необходимого времени. Введение компонентов может начинаться и заканчиваться в один и тот же день. Введение одного компонента может также предшествовать введению второго компонента на день(дни) при условии, что оба компонента принимаются в один и тот же день, по меньшей мере один раз. Аналогично введение одного компонента может продолжаться за пределами введения второго компонента при условии, что оба компонента принимаются в один и тот же день, по меньшей мере один раз. Композиции/компоненты не должны приниматься в одно и то же время каждый день для отнесения к одновременному введению.

В том смысле, в котором используется в данном описании термин "прерывистое введение", он предусматривает введение компонента в течение периода времени (который можно считать "первым периодом введения"), за которым следует промежуток времени, в течение которого компонент не принимается или принимается в более низкой поддерживающей дозе (который можно считать "вне периода"), за которым следует период, в течение которого компонент вводится снова (который можно считать "вторым периодом введения"). Обычно во время второго периода введения уровень дозировки компонента будет соответствовать уровню введения в течение первого периода введения, но может быть увеличен или уменьшен при необходимости по медицинским показаниям.

Под "совместным введением" подразумевается, что композицию, описанную в данном раскрытии, вводят в одно и то же время, непосредственно до или сразу после введения дополнительных медикаментов. Композицию по раскрытию можно вводить отдельно или можно вводить совместно пациенту. Предполагается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение композиции отдельно или в комбинации (более одной композиции или компонента). Препараты можно также объединить, при необходимости, с другими активными веществами (например, для заживления ран).

В вариантах осуществления введение раскрытой композиции стимулирует секрецию интерлейкина-10 (IL-10) и/или иммуноглобулина А (IgA) антител иммуноглобулина. В вариантах осуществления введение раскрытой композиции не индуцирует провоспалительные реакции, например, которые определяются уровнями интерлейкина-2 (IL-2) или интерлейкина-6 (IL-6).

В вариантах осуществления введение раскрытой композиции, например композиции, содержащей штамм *Lactobacillus fermentum*, биологически активного молочного продукта, фракции биологически активного молочного продукта или биологически активного соединения, стимулирует секрецию противовоспалительного цитокина IL-10. Соответственно, в вариантах осуществления раскрытую композицию используют для лечения воспалительного состояния. В том смысле, в котором используется здесь термин "воспалительное состояние", оно означает заболевание или состояние, характеризующееся полностью

или частично воспалением или воспалительной реакцией у пациента. Воспалительный процесс можно охарактеризовать, например, на основе пораженной первичной ткани, механизма действия, лежащего в основе этого состояния, или части иммунной системы, которая является нерегулируемой или гиперактивной. В некоторых вариантах осуществления примеры воспалительных состояний, которые можно лечить, включают воспаления легких (например, астма, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, пневмония, пневмофиброз и муковисцидоз), суставов (например, ревматоидный артрит, ревматоидный спондилит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, подагрический артрит и другие артритные состояния), соединительной ткани, глаз (например, увеит (включая ирит), конъюнктивит, склерит и сухой кератоконъюнктивит), носа, кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника и дистальный проктит), почек (например, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, волчаночный нефрит, нефрит на фоне болезни Вегенера, острая почечная недостаточность на фоне острого нефрита, синдром Гудпасчера, постобструктивный синдром и тубулярная ишемия), печени (например, гепатит (возникающий из-за вирусной инфекции, аутоиммунных реакций, лечения лекарственными препаратами, токсинов, факторов окружающей среды или как вторичное следствие первичного расстройства), ожирение, атрезия желчевыводящих путей, первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит), кожи (например, псориаз, экзема и дерматиты, например, зудящие дерматиты, топический и себорейный дерматит, аллергический или раздражающий контактный дерматит, астеатотическая экзема, фотоаллергические дерматиты, фототоксические дерматиты, фитофотодерматиты, радиационные дерматиты и застойные дерматиты), центральной нервной системы (например, рассеянный склероз и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, Болезнь Паркинсона или ВИЧ-ассоциированная деменция), сосудистой системы (например, поражения коронарного русла при инфаркте, заболевания периферических сосудов, миокардит, васкулит, реваскуляризация стеноза, атеросклероз и сосудистые заболевания, связанные с диабетом II типа), эндокринной системы (например, аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото), диабет I типа, воспаление печени и жировой ткани, связанное с диабетом II типа, и острое и хроническое воспаление коры надпочечников), сердца или жировой ткани. Раскрытие предполагает, что некоторые воспалительные состояния включают воспаление различных тканей. Более того, раскрытие предполагает, что некоторые воспалительные состояния могут попадать в несколько категорий. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние является аутоиммунным заболеванием. Типичные аутоиммунные заболевания включают, но не ограничиваются ими, ревматоидный артрит, псориаз (включая бляшечный псориаз), псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, язвенный колит, рассеянный склероз, волчанку, алопецию, аутоиммунный панкреатит, брюшнополостные заболевания, болезнь Бехчета, синдром Кушинга и болезнь Грейвса. В некоторых вариантах осуществления воспалительное состояние представляет собой ревматоидное заболевание. Типичные ревматоидные заболевания включают, но не ограничиваются ими, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, бурсит, спондилит, подагру, склеродермию, болезнь Стилла и васкулит. Отмечается, что некоторые категории состояний совпадают. Например, ревматоидный артрит является воспалительным ревматоидным заболеванием, воспалительным заболеванием суставов и аутоиммунным заболеванием.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения заболевания или расстройства, например пищевое заболевание или расстройство, воспалительное заболевание или расстройство и аутоиммунное заболевание или расстройство, у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. В вариантах осуществления описанная композиция в любой из ее форм, описанных в настоящем раскрытии, вводится субъекту для лечения заболевания или расстройства.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу модуляции иммунной системы и/или реакции у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. В вариантах осуществления описанная композиция в любой из ее форм, описанных в настоящем раскрытии, вводится субъекту для модуляции иммунной системы и/или реакции у субъекта. В вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу модуляции иммунной системы и/или реакции у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S rPHK SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу улучшения иммунной системы субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. В вариантах осуществления настоящее раскры-

тие относится к способу улучшения иммунной системы субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S рНК SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения и/или уменьшения интенсивности иммунодефицитного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S рНК SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2. Иммунодефицитное состояние включает нарушение иммунной системы, приводящее к инфекциям, которые возникают и повторяются чаще, протекают тяжелее и длятся дольше, чем обычно. Иммунодефицитные состояния обычно возникают в результате применения лекарственного препарата или длительного серьезного заболевания (например, ракового заболевания), но иногда передается по наследству. Люди обычно страдают от частых, необычных или необычно тяжелых или длительных инфекций, а также у них может развиться аутоиммунное заболевание или раковое заболевание. Врачи подозревают иммунодефицит на основании симптомов и делают анализы крови для выявления конкретного заболевания. Людям могут назначаться противомикробные препараты (такие как антибиотики) для профилактики и лечения инфекций. Иммуноглобулин может назначаться при слишком низких уровнях антител (иммуноглобулинов) или нарушении их функции. В случае тяжелого заболевания иногда производится трансплантация стволовых клеток. Иммунодефицитное состояние снижает способность иммунной системы защищать организм от чужеродных или аномальных клеток, которые вторгаются или атакуют его (например, бактерии, вирусы, грибы и раковые клетки). В результате могут развиваться необычные бактериальные, вирусные или грибковые инфекции или лимфомы или другие виды раковых заболеваний. Другая проблема заключается в том, что до 25% людей, имеющих иммунодефицитное состояние, также страдают аутоиммунным заболеванием (таким как иммунная тромбоцитопения). При аутоиммунном заболевании иммунная система атакует собственные ткани организма. Иногда аутоиммунное заболевание развивается до того, как возникнут какие-либо симптомы иммунодефицита.

Существует два типа иммунодефицитных состояний: первичное и вторичное. Первичные состояния обычно являются врожденными и обычно являются наследственными. Они обычно становятся очевидными в младенчестве или детстве. Однако некоторые первичные иммунодефицитные состояния (такие как переменный неклассифицируемый иммунодефицит) не распознаются до совершеннолетия. Существует более 100 первичных иммунодефицитных состояний, все они относительно редкие. Вторичные состояния обычно развиваются позже в течение жизни и часто являются следствием приема определенных лекарственных препаратов или другого заболевания, такого как диабет или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Они более распространены, чем первичные иммунодефицитные состояния. Некоторые иммунодефицитные состояния сокращают продолжительность жизни. Другие сохраняются на протяжении всей жизни, но не влияют на продолжительность жизни, а некоторые устраняются с помощью лечения или без него.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу улучшения здоровья субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. В вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу улучшения здоровья субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S рНК SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.

В вариантах осуществления описанная композиция в любой из ее форм, описанных в настоящем раскрытии, вводится субъекту для улучшения здоровья субъекта. В вариантах осуществления улучшение здоровья субъекта достигается модуляцией иммунной системы субъекта.

В вариантах осуществления композицию по настоящему раскрытию для применения описанными здесь способами получают в виде биологически активной фракции молока до введения субъекту.

Способы получения.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу получения пищевого продукта, пищевой добавки или фармацевтической композиции, содержащей биологически активную фракцию молока одного или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060, где в способе биологически активную фракцию получают биоконтролируемой процедурой и используют для приготовления пищевого продукта, пищевой добавки или фармацевтической композиции.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу получения съедобного продукта, включающему ферментацию белоксодержащего исходного материала одним или более штаммами *Lactobacil-*

lus fermentum, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. В вариантах осуществления исходным материалом является молоко или продукт на основе молока. В вариантах осуществления способ получения съедобного продукта включает удаление негидролизованного белка из молока или исходного материала на основе молока.

В вариантах осуществления способ получения съедобного продукта включает исходный материал, который содержит одну или более биологически активных фракций молока. Одна или более биологически активных фракций молока могут иметь иммуномодулирующую активность.

В вариантах осуществления способ получения съедобного продукта включает исходный материал, который включает одно или более биологически активных соединений. Одно или более биологически активных соединений могут обладать иммуномодулирующей активностью.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу модуляции иммунной системы субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества съедобного продукта, полученного описанным здесь способом.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения, профилактики и/или уменьшения интенсивности воспаления у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества съедобного продукта, полученного описанным здесь способом.

Съедобный продукт по настоящему раскрытию подходит или может подходить для применения в молочной промышленности, производстве напитков, перерабатывающей пищевой промышленности, мясоперерабатывающей промышленности, хлебопекарной промышленности и/или кондитерской промышленности.

Съедобный продукт по настоящему раскрытию представляет собой или может представлять собой ферментированный молочный продукт. Съедобный продукт по настоящему раскрытию представляет собой или может представлять собой напиток. Съедобный продукт по настоящему раскрытию представляет собой или может представлять собой фармацевтическую композицию.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу улучшения иммунной системы субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей один или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу повышения секреции цитокинов у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном раскрытии.

В вариантах осуществления композиция для улучшения иммунной системы и/или повышения секреции цитокинов у субъекта, нуждающегося в этом, представляет собой или может представлять собой пищевой продукт.

В вариантах осуществления композиция для улучшения иммунной системы и/или повышения секреции цитокинов у субъекта, нуждающегося в этом, представляет собой или может представлять собой фармацевтическую композицию.

В композиции, съедобном продукте, способе и процессе по настоящему раскрытию один или более штаммов *Lactobacillus fermentum* концентрируются для обеспечения повышения эффективности.

На протяжении описания, там, где композиции описываются как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, или там, где процессы и способы описываются как имеющие, включающие или содержащие определенные стадии, предполагается, что дополнительно существуют композиции по настоящему изобретению, которые состоят по существу из или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют процессы и способы по настоящему изобретению, которые состоят по существу из или состоят из перечисленных технологических стадий.

В заявке там, где сказано, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

Кроме того, следует понимать, что элементы и/или признаки композиции или способа, описанные здесь, можно комбинировать различным образом без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, в явном или подразумеваемом здесь виде. Например, когда приводится ссылка на конкретное соединение, это соединение можно использовать в различных вариантах осуществления композиций по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему изобретению, если иное не подразумевается из контекста. Другими словами, в данной заявке варианты осуществления были описаны и представлены таким образом, что позволяет четко и кратко описать и изобразить заявку, но предполагается и будет понятно, что варианты осуществления можно различным образом комбинировать или разделять без отступления от настоящей идеи и изобретения(й). Например, будет понятно, что все признаки, описанные и представленные здесь, могут быть применимы ко всем аспектам изобретения(й), описанным и представленным здесь.

Использованная здесь терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего раскрытия. В том смысле, в котором используется в данном раскрытии грамматические формы единственного числа, они включают ссылку на множественное число, если контекстом явно не указано иное. Так, например, ссылка на "композицию" включает множество таких композиций, а также одну композицию, а ссылка на "лекарственное средство" является ссылкой на одно или более лекарственных и/или фармацевтических средств и эквивалентов, которые известны специалистам в данной области, и т.д. Все проценты и соотношения, используемые здесь, если не указано иное, являются весовыми.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют такое же значение, как обычно понимаемое средним специалистом в данной области, к которой принадлежит данное раскрытие. В случае конфликта настоящее описание будет проверено. В описании формы единственного числа также включают множественное число, если контекстом явно не указано иное. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы на практике или при испытании настоящего раскрытия, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые здесь, включены посредством ссылки. Приведенные здесь ссылки не признаются предшествующим уровнем техники для заявленного раскрытия. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет проверено. Кроме того, материалы, методы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Весовой процент компонента, если специально не указано иное, приводится в пересчете на общий вес препаративной формы или композиции, в состав которой включен компонент.

Термин "около" относится к любому минимальному изменению концентрации или количества компонента, которое не изменяет эффективность компонента при получении препаративной формы и при лечении заболевания или расстройства. Термин "около" в отношении диапазона концентраций компонентов (например, лекарственных средств/активных веществ) по настоящему раскрытию также относится к любому изменению заявленного количества или диапазона, который будет эффективным количеством или диапазоном. В вариантах осуществления термин "около" может включать $\pm 15\%$ от заданного численного значения или измеряемого параметра. В данном раскрытии диапазоны могут быть выражены в виде от "около" одного конкретного значения и/или до "около" другого конкретного значения. Если выражен такой диапазон, другой аспект включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогичным образом, когда значения выражают в виде приближений, при использовании предшествующего "около", понятно, что конкретное значение составляет другой аспект.

Кроме того, понятно, что предельные значения каждого диапазона являются значимыми как относительно другого предельного значения, так и независимо от другого предельного значения. Также понятно, что существует множество значений, указанных в данном раскрытии, и каждое значение также раскрывается как "около" этого конкретного значения в дополнение к самому значению. Также понятно, что параметры по всему объему заявки приведены в разнообразном виде, и что эти параметры представлены конечными значениями и начальными значениями и диапазонами для любой комбинации значений параметров. Например, если указано конкретное частное значение "10" и конкретное частное значение "15", понятно, что "более чем", "более чем или равно", "менее чем", "менее чем или равно" и "равно" 10 и 15 считаются указанными, а также диапазон между 10 и 15. Кроме того, понятно, что каждое значение между двумя конкретными единицами также указано. Например, если указаны 10 и 15, также указаны 11, 12, 13 и 14.

Следует понимать, что выражение "по меньшей мере один из" включает по отдельности каждый из перечисленных объектов после выражения и различные комбинации двух или более из перечисленных объектов, если иное не подразумевается из контекста и применения. Выражение "и/или" по отношению к трем или более перечисленным объектам следует понимать как имеющее то же значение, если иное не подразумевается из контекста.

Использование термина "включать", "включает", "включающий", "иметь", "имеет", "имеющий", "содержать", "содержит" или "содержащий", в том числе их грамматические эквиваленты, следует понимать в целом как открытые и неограничивающие, например, не исключающие дополнительных непременных элементов или стадий, если иное не указано конкретно или не подразумевается из контекста.

Идентичность последовательности можно определить различными способами, которые находятся в пределах специальных знаний в данной области, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Анализ BLAST (средство поиска основного локального выравнивания) с использованием алгоритма, используемого программами blastp, blastn, blastx, tblastn и tblastx (Karlin et al., (1990) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 87:2264-2268; Altschul, (1993) J. MOL. EVOL. 36, 290-300, Altschul et al., (1997) NUCLEIC ACIDS RES. 25:3389-3402, включенные посредством ссылки) предназначен для поиска сходства последовательностей. Для обсуждения основных вопросов поиска в базах данных последовательностей см. Altschul et al., (1994) Nature Genetics 6, 119-129, которая полностью включена посредством ссылки. Специалисты в данной области могут определить соответствующие параметры для измере-

ния выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Параметры поиска "гистограмма", "описания", "выравнивания", "ожидания" (т.е. порог статистической значимости для указываемых совпадений по отношению к последовательностям базы данных), "отсечение", "матрица" и "фильтр" находятся в настройках по умолчанию. Матрица оценки по умолчанию, использованная blastp, blastx, tblastn и tblastx, представляет собой матрицу BLOSUM62 (Henikoff et al., (1992) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 89:10915-10919, полностью включенная посредством ссылки). Четыре параметра blastn можно настроить следующим образом: Q=10 (штраф за образование пробела); R=10 (штраф за расширение пробела); wink=1 (генерирует попадания слов в каждой позиции wink.sup.th по запросу); и gapw=16 (устанавливает ширину окна, в котором генерируются выравнивания с пробелами). Эквивалентные установки параметров Blastp могут представлять собой Q=9; R=2; wink=1 и gapw=32. Поиски также можно проводить с использованием NCBI (Национальный центр биотехнологической информации) параметра BLAST Advanced Option (например: -G, стоимость открытия пробела [целое значение]: по умолчанию=5 для нуклеотидов/11 для белков; -E, стоимость расширения пробела [целое значение]: по умолчанию=2 для нуклеотидов/1 для белков; -q, штраф за несовпадение нуклеотидов [целое значение]: по умолчанию=-3; -r, награда за совпадение нуклеотидов [целое значение]: по умолчанию=1; -e, ожидаемое значение [действительное значение]: по умолчанию=10; -W, длина слова [целое значение]: по умолчанию=11 для нуклеотидов/28 для megablast/3 для белков; -u, расхождение (X) для BLAST-расширений в битах: по умолчанию=20 для blastn/7 для других; -X, расхождение значения X для выравнивания с пробелами (в битах): по умолчанию=15 для всех программ, не применяется в blastn, и -Z, окончательное расхождение значения X для выравнивания с пробелами (в битах): 50 для blastn, 25 для других). Для попарных выравниваний белков также можно использовать ClustalW (параметры по умолчанию могут включать, например, матрицу BLOSUM62 и штраф за открытие пробела=10 и штраф за расширение пробела=0,1). Сравнение Bestfit между последовательностями, доступное в пакете GCG, версия 10.0, использует параметры для ДНК GAP=50 (штраф за образование пробела) и LEN=3 (штраф за расширение пробела), и эквивалентными установками для сравнений белков являются GAP=8 и LEN=2.

Примеры

Следующие примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или содержания описания изобретения каким-либо образом.

Пример 1. Идентификация и характеристика штаммов *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и NRRL B-67060.

Взаимосвязь между питанием и здоровьем в настоящее время хорошо известна как один из решающих факторов при профилактике заболеваний и хорошего самочувствия. Именно по этой причине наблюдается значительный рост на рынке функциональных продуктов, которые представляют собой продукты, оказывающие положительное влияние на здоровье людей в дополнение к их питательной ценности. Молочные продукты занимают значительную долю этого рынка частично вследствие того, что процесс производства ферментированных молочных продуктов включает добавление молочнокислых бактерий (МКБ), многие из которых, как известно, обладают пробиотическими свойствами или сами продуцируют вторичные метаболиты, вызывающие лечебно-профилактическое действие (Mills et al., 2011, Int. Dairy J. 21:377-401). Несмотря на то, что превращение лактозы в молочную кислоту является наиболее значительным эффектом, связанным с МКБ, ферментированное молоко также содержит широкий спектр потенциально активных компонентов, все еще полностью не охарактеризованных. Считается, что эти соединения, обычно присутствующие в небольших количествах, обладают специфическими свойствами преимущественно в области иммуностимуляции (Granier et al., 2013, Pediatric Research 74:238-244).

Несмотря на то, что продукция молочной кислоты является общей особенностью всех МКБ, продукция других соединений зависит от бактериальных штаммов и условий ферментации. Кроме того, некоторые МКБ привлекли особое внимание в последние десятилетия вследствие их применения в качестве пробиотических микроорганизмов. Пробиотики традиционно определяются как "живые микроорганизмы, которые при введении в соответствующей дозе обеспечивают пользу для здоровья хозяина" (FAO/WHO 2001). Тем не менее, научные данные показали, что инактивированные микроорганизмы (убитые нагреванием) также могут положительно влиять на здоровье человека (Taverniti and Guglielmetti 2011, Genes Nutr 6:261-274).

Все еще существует большая потребность в поиске новых эффективных МКБ, которые являются подходящими как в качестве заквасок для ферментированных молочных продуктов, так и для производства биологически активных соединений с иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, которые можно использовать в качестве пищевой добавки или в качестве фармацевтической композиции.

Специфические штаммы *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, которые могут продуцировать биологически активный ферментированный молочный продукт и обладают замечательной способностью модулировать иммунную систему людей или млекопитающих. Такой биологически активный ферментированный молочный продукт или выделенные из него биологически активные фракции обеспечивают способ индуцирования, повышения или стимулирования секреции цитокинов, таких

как интерлейкин-10 (IL-10). С другой стороны, такой биологически активный ферментированный молочный продукт или его активные фракции не индуцировали провоспалительную реакцию, такую как проявленная интерлейкином-6 (IL-6).

Биологически активный ферментированный молочный продукт или выделенные из него фракции, охватываемые данным изобретением, является приемлемым вариантом модуляции иммунной системы без побочных эффектов, производимых некоторыми лекарственными средствами. Кроме того, такой биологически активный ферментированный молочный продукт или выделенные из него фракции индуцируют противовоспалительный эффект на системном уровне. Следовательно, выделенные штаммы *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, раскрытые здесь, и полученные из них биологически активные соединения, охватываемые данным раскрытием, можно использовать в фармацевтических препаратах, а также в пищевых продуктах.

Данное раскрытие включает синтез биологически активных соединений под действием новых штаммов *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или NRRL B-67060 во время ферментации молочных субстратов. Одна цель настоящего раскрытия заключается в производстве пищевых продуктов с биологически активными соединениями для получения функциональных пищевых продуктов в результате воздействия специфических штаммов *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или NRRL B-67060 на субстрат пищевого продукта. Кроме того, эти биологически активные соединения можно использовать в съедобном продукте, таком как пищевая добавка или как фармацевтическая композиция.

Новые штаммы *Lactobacillus fermentum*, далее именуемые NRRL B-67059 и NRRL B-67060. NRRL B-67059 и NRRL B-67060 были выделены и депонированы 17 апреля 2015 г. в Национальном центре сельскохозяйственного использования исследований Министерства сельского хозяйства Соединенных Штатов Америки.

Данное изобретение относится к специфическим штаммам *Lactobacillus*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, которые могут продуцировать биологически активный ферментированный молочный продукт, преимущественно обладающий замечательной способностью модулировать иммунную систему людей или млекопитающих.

Эти бактерии были выделены из сырых молочных продуктов и представляли собой грамотрицательные, каталазоотрицательные и палочковидные организмы. Эти бактерии идентифицировали как *Lactobacillus fermentum* частичной амплификацией гена 16S рНК и секвенированием (табл. 1). Эти штаммы охарактеризовали на предмет их пробиотического потенциала. Таким образом, штаммы *L. fermentum* оценивали исследованием их устойчивости (процента выживания) в условиях низких значений pH и обработки ферментами (Maragkoudakis et al., 2006, *International Dairy Journal*, 16, 189-199) и толерантности к солям желчных кислот (Thirabunyanon et al., 2009, *Biotechnology Letters*, 31, 571-576). В целом штаммы *L. fermentum* показали высокую жизнеспособность при различных состояниях желудочно-кишечного тракта с диапазонами в процентах выживаемости клеток при значении pH 3,0, обработке ферментами и солями желчных кислот 94-99%, 71-99% и 79-96% соответственно (табл. 2).

Таблица 1

Идентификация штаммов *Lactobacillus fermentum* по частичной последовательности гена 16S рНК

Штамм	Последовательность
NRRL B-67059	GGATGAACGCCGGGTGTGCC TAATACATGCAAGTCGAACGCGTTGGC CCAATTGATTGATGGTGCCTTGACCTGATTGATTTTGGTCGCCAACGAG TGGCGGACGGGTGAGTAACACGTAGGTAACCTGCCCAGAAGCGGGGGAC AACATTTGGAAACAGATGCTAATACCGCATAACAGCGTTGTTTCGCATGA ACAACGCTTAAAAGATGGCTTCTCGCTATCACTTCTGGATGGACCTGCG GTGCATTAGCTTGTGGTGGGGTAATGGCCTACCAAGGCGATGATGCAT AGCCGAGTTGAGAGACTGATCGGCCACAATGGGACTGAGACACGGCCCA TACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTCCACAATGGGCGCAAGC CTGATGGAGCAACACCGCGTGAGTGAAGAAGGGTTTCGGCTCGTAAAGC TCTGTTGTTAAAAGAAGAACACGTATGAGAGTAAGTGTTCATACGTTGAC GGTATTTAACCAGAAAGTCACGGCTAACTAC [SEQ ID NO: 1]
NRRL B-67060	GGATGAACGCCGGGTGTGCC TAATACATGCAAGTCGAACGCGTTGGC CCAATTGATTGATGGTGCCTTGACCTGATTGATTTTGGTTGCCAACGAG TGGCGGACGGGTGAGTAACACGTAGGTAACCTGCCCAGAAGCGGGGGAC

	AACATTTGGAAACAGATGCTAATACCGCATAACAGCGTTGTTTCGCATGA ACAACGCTTAAAAGATGGCTTCTCGCTATCACCTTCTGGATGGACCTGCG GTGCATTAGCTTGTGGTGGGGTAACGGCCTACCAAGCGGATGATGCAT AGCCGAGTTGAGAGACTGATCGGCCACAATGGGACTGAGACACGGCCCA TACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCACAATGGGCGCAAGC CTGATGGAGCAACACCCGCGTGAGTGAAGAAGGGTTTCGGCTCGTAAAGC TCTGTTGTAAAAGAAGAACACGATGAGAGTAACTGTTTCATACGTTTAC GGTATTTAACCAGAAAGTCACGGCTAACACGTGC [SEQ ID NO: 2]
--	---

Таблица 2

Характеристика *Lactobacillus fermentum* NRRL B67059 и NRRL B67060 в целях оценки их пробиотического потенциала

Штаммы	Жизнеспособность (%)						
	pH 3,0	Пепсин	Панкреатин	Лизоцим	Соли желчных кислот	Автоагрегирование (%)	Гидрофобность
<i>L. fermentum</i> NRRL B-67059	94,96±0,31 ^a	96,65±0,03 ^a	98,88±0,36 ^a	98,73±0,34 ^a	96,95±0,10 ^a	31,85±0,05 ^a	20,1±1,11 ^a
<i>L. fermentum</i> NRRL B-67060	99,76±0,06 ^b	71,56±0,69 ^b	94,68±0,15 ^a	99,21±0,14 ^a	78,99±0,10 ^b	10,57±0,03 ^b	5,10±1,59 ^b

Величины являются средними значениями для n=3. Средние значения для каждой величины без общей буквы значимо различаются (p<0,05).

Таблица 3

Чувствительность *Lactobacillus fermentum* к различным антибиотикам (n=3)

	Цефалотин	Диклоксациллин	Эритромицин	Гентамицин	Пенициллин	Ампициллин	Цефепим	Цефуроксим	Тетрациклин
<i>L. fermentum</i> NRRL B-67059	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>L. fermentum</i> NRRL B-67060	R	R	R	I	R	R	R	R	R

R - устойчивый,

I - умеренно-устойчивый.

Оценивали автоагрегирование (Collado et al., 2008, European Food Research and Technology, 226, 1065-1073) и гидрофобность (Marin et al., 1997). В целом наблюдались низкие уровни обоих параметров (табл. 2). Они являются показателями адгезии на эпителиальных клетках и поверхностях слизистой оболочки и могут быть предпочтительной характерной особенностью пробиотиков. Оба штамма *L. fermentum* не проявляли гемолитической активности при выращивании на среде кровяной агар (Thirabunyanon, et al., 2009, Biotechnology Letters, 31, 571-576). Отсутствие гемолитической активности является важным показателем при выборе пробиотиков. Аналогично штаммы *L. fermentum* неспособны к деградации муцина (фиг. 1). Деградация муцина считается нежелательной характеристикой пробиотиков.

В целом тест на чувствительность к антибиотикам (мультидиск грамположительный II, BIO-RAD) штаммов *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 и NRRL B-67060, показал устойчивость ко всем тестируемым антибиотикам (табл. 3). Несмотря на то, что пробиотики могут быть чувствительны к большинству антибиотиков, их устойчивость может быть полезной для людей с дисбалансом кишечной микрофлоры в результате введения различных противомикробных препаратов, следовательно, пробиотики можно вводить с антибиотиками для профилактики побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (Courvalin, 2006, Digestive Liver Diseases, 38, S261-S26).

Кроме того, штаммы *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 и NRRL B-67060, демонстрировали важные технологические характеристики, такие как высокая окислительная и протеолитическая активность, при инокулировании ими восстановленного обезжиренного сухого молока. Действительно, продукция молочной кислоты была статистически значимо (p<0,05) выше при 48 ч ферментации для обоих штаммов (фиг. 2). Кроме того, эти штаммы проявляли высокую окислительную активность (pH<4,0 в течение 48 ч) (фиг. 3) и высокую протеолитическую активность (погл. 340>0,20 в течение 48 ч) (фиг. 4) в соответствии с OPA (методом с использованием о-фталевого диальдегида) (Church et al., 1983, J. Dairy Sci. 66: 1219-1227).

Штаммы бактерий *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 и NRRL B-67060, активировали в бульоне MRS (De Man, Rogosa and Sharpe, Difco) тремя последовательными пересевами, их инокулировали на уровне 1% и инкубировали при 37°C в течение 24, 18 и 12 ч соответственно. Свежие культуры получали повторением той же процедуры. Исходные заквасочные культуры получали, позволяя штаммам *L. fermentum* достигать 10⁶-10⁷ колониеобразующих единиц (КОЕ) мл⁻¹, как указано на MRS-агаре.

Пример 2. Получение ферментированного молока, содержащего биологически активные соединения.

Восстановленное обезжиренное сухое молоко (10%, вес./об.) стерилизовали при 110°C в течение 10 мин. Предкультурой (10⁷ КОЕ мл⁻¹) *Lactobacillus fermentum*, NRRL B-67059 или NRRL B-67060, иноку-

лировали стерилизованное молоко на уровне 1% и инкубировали в течение 12 ч. Затем молоко (20 мл) инокулировали 3% предкультурой. Образцы инкубировали при 37°C в течение 48 ч для получения различных партий ферментированного молока (10^9 КОЕ мл⁻¹). Для приготовления ферментированного пастеризованного молока ферментированное молоко подвергали воздействию 75°C в течение 15 мин.

Пример 3. Иммуномодулирующий эффект после введения молока, ферментированного штаммами *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или NRRL B-67060.

Образцы (1 мл, 10^9 КОЕ мл⁻¹) определенного ферментированного молока (полученного, как описано выше) вводили через канюлю крысам-самкам линии Вистар (6-8 недель, весом 140 ± 20 г), полученным из Harlan Laboratories, INC, (Индианаполис, IN, США, через их представительство в Мехико Сити). Контрольным группам вводили неферментированное молоко. Крыс случайным образом разделяли на группы по шесть особей и помещали парами в клетку при $23 \pm 2^\circ\text{C}$ с 12-часовыми циклами свет/темнота, относительной влажностью $52 \pm 6\%$, с потреблением вволю стандартного рациона (Teklad, Harlan Laboratories, США) и очищенной воды. Образцы крови отбирали у каждой группы после 7 и 21 дн. введения средства для лечения до умерщвления животных. Образцы крови центрифугировали ($1800 \times g$, 10 мин, 4°C), а образцы сыворотки хранили при -20°C до анализа цитокинов. Экспериментальные процедуры на животных проводились в соответствии с руководящими принципами и под наблюдением Комитета по этике научных исследований CIAD, A.C.

Концентрацию цитокинов (IL-10 и IL-6) оценивали с помощью имеющегося на рынке набора ELISA (BD, Invitrogen). Результаты выражали в виде концентрации каждого цитокина (пг мл⁻¹).

Во всех группах, которым вводили ферментированное молоко, содержащее штаммы *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или NRRL B-67060, присутствовало статистически значимо ($p < 0,05$) больше противовоспалительного цитокина IL-10, чем в контрольной группе после 7 дней обработки (фиг. 5). Кроме того, концентрация IL-10 сохранялась на более высоких уровнях, чем в контроле на 21 дн., хотя при обработке только молоком, ферментированным *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059, была высоко статистически значимой ($p < 0,05$) (фиг. 5). Кроме того, концентрация провоспалительного цитокина IL-6 статистически значимо уменьшилась ($p < 0,05$) в группе, которая потребляла ферментированное *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 пастеризованное молоко по сравнению с контрольной группой (фиг. 6). Следовательно, положительное влияние на иммунную систему можно связывать с биологически активными соединениями, образующимися во время ферментации (постбиотики) и/или живыми или убитыми нагреванием бактериями.

Таким образом, применение молока, ферментированного специфическими молочнокислыми бактериями *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или NRRL B-67060, можно рассматривать как вспомогательное средство для улучшения здоровья модуляцией иммунной системы. Таким образом, молочные продукты, ферментированные *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или NRRL B-67060, можно применять в качестве функциональных продуктов с потенциальной пользой.

Способ осуществляется для получения пищевого продукта, пищевой добавки или фармацевтической композиции, содержащей биологически активную фракцию молока одного или более штаммов *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060, где биологически активная фракция получена биоконтролируемой процедурой и используют для приготовления пищевого продукта, пищевой добавки или фармацевтической композиции.

Способ описывается для получения съедобного продукта, способ включает ферментацию белоксодержащего исходного материала одним или более штаммами *Lactobacillus fermentum*, которые имеют по меньшей мере от 80 до 100% идентичности последовательности генома со штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штаммом *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060. Исходным материалом является молоко или продукт на основе молока. Способ включает удаление негидролизованного белка. Съедобный продукт содержит биологически активную фракцию. В способе исходный материал может содержать одно или более биологически активных соединений.

Субъекту вводят композицию, фармацевтическую композицию и/или съедобный продукт по настоящему изобретению для лечения пищевого заболевания или расстройства, воспалительного заболевания или расстройства и/или иммунного заболевания или расстройства.

Нумерованные варианты осуществления.

Нумерованные варианты осуществления настоящего раскрытия перечислены ниже.

1. Новые штаммы *Lactobacillus fermentum*, депонированные 17 апреля 2015 г. в Национальном центре сельскохозяйственного использования исследований Министерства сельского хозяйства Соединенных Штатов Америки, которые представляют собой *Lactocobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.

2. Бактериальный препарат, содержащий *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.

3. Бактериальный препарат по п.2, отличающийся тем, что он находится в твердой (лиофилизированный порошок или капсула), полутвердой (гель) или жидкой форме.

4. Штаммы *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060 для применения в пищевой промышленности.

5. Применение по п.4, отличающееся тем, что получают продукт молочной промышленности или производства напитков.

6. Штаммы *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060 для применения в съедобном продукте, таком как пищевой продукт, пищевая добавка или фармацевтический препарат.

7. Бактериальный препарат по п.2 для применения в съедобном продукте, таком как пищевой продукт, пищевая добавка или фармацевтический препарат.

8. Съедобный продукт, отличающийся тем, что он содержит бактерии по п.1 или бактериальный препарат по п.2.

9. Съедобный продукт по п.8, отличающийся тем, что он представляет собой молочный продукт.

10. Съедобный продукт по п.8, отличающийся тем, что он представляет собой напиток.

11. Штаммы *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060 или бактериальные препараты по п.2 для применения в качестве лекарственного средства.

12. Штаммы *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060 или бактериальные препараты по п.2 для применения в качестве веществ, улучшающих здоровье модуляцией иммунной системы людей или домашних животных.

13. Штаммы *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060 или бактериальные препараты по п.2 для применения в качестве противовоспалительного вещества.

14. Штаммы *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060 или бактериальные препараты по п.2 для применения при получении биологически активных фракций молока.

15. Штаммы *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 или *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060 или бактериальные препараты по п.2 для применения при получении пищевого продукта, пищевой добавки или фармацевтического препарата, содержащего биологически активные фракции молока.

16. Способ получения съедобного продукта, такого как пищевой продукт, пищевая добавка или фармацевтический препарат, отличающийся тем, что он включает стадии ферментации белоксодержащего исходного материала молочнокислыми бактериями по п.15.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что исходным материалом является молоко или продукт на основе молока.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что он дополнительно включает стадию удаления негидролизованного белка.

19. Способ по пп.16-18, отличающийся тем, что съедобный продукт содержит биологически активные фракции.

20. Способ по одному из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что он включает одно или более биологически активных соединений.

21. Способ по п.20, включающий одно или более биологически активных соединений с иммуномодулирующей активностью.

22. Съедобный продукт, полученный способом по п.19, для применения в качестве иммуномодулятора.

23. Съедобный продукт, полученный способом по п.19, для применения в качестве противовоспалительного средства.

24. Съедобный продукт по одному из пп.22, 23, отличающийся тем, что он может содержать одно или смесь биологически активных соединений.

25. Съедобный продукт по одному из пп.22, 23 для применения в молочной промышленности, производстве напитков, перерабатывающей пищевой промышленности, мясоперерабатывающей промышленности, хлебопекарной промышленности и/или кондитерской промышленности.

26. Съедобный продукт по одному из пп.22, 23, отличающийся тем, что он представляет собой ферментированный молочный продукт.

27. Съедобный продукт по одному из пп.22, 23, отличающийся тем, что он представляет собой напиток.

28. Съедобный продукт по одному из пп.22, 23, отличающийся тем, что конечный продукт представляет собой фармацевтическую композицию.

Включение посредством ссылки.

Полное раскрытие каждого патентного документа и научной статьи, указанных здесь, включено посредством ссылки для всех целей.

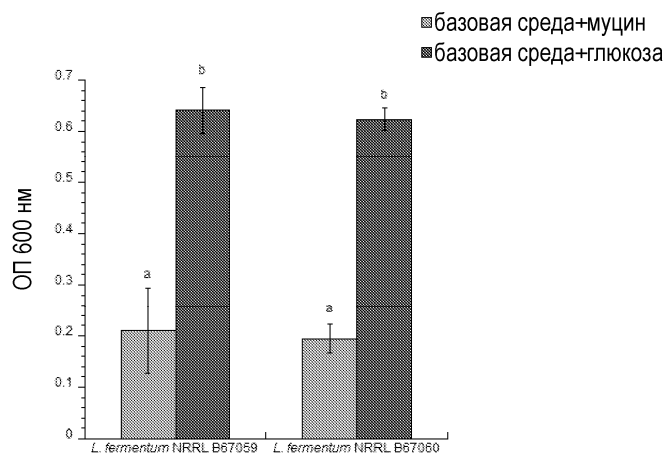
Эквиваленты.

Изобретение можно осуществить в других конкретных формах без отклонения от идеи или его существенных признаков. Следовательно, вышеприведенные варианты осуществления следует считать во всех отношениях иллюстративными, а не ограничивающими описанное здесь изобретение. Таким образом, объем изобретения указан в прилагаемой формуле изобретения, а не в вышеприведенном описании,

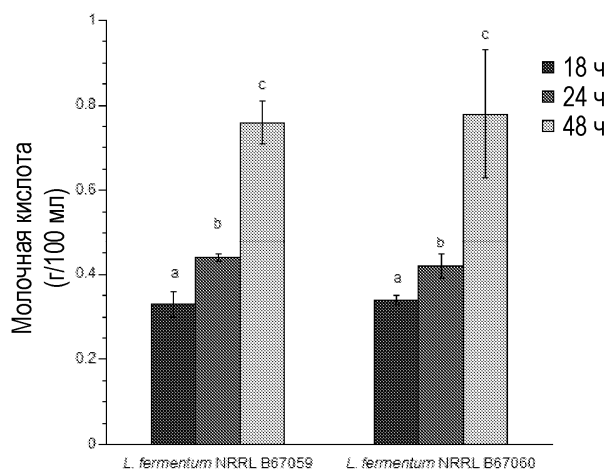
и все изменения, которые находятся в пределах значения и диапазона эквивалентности формулы изобретения, должны быть охвачены ее объемом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

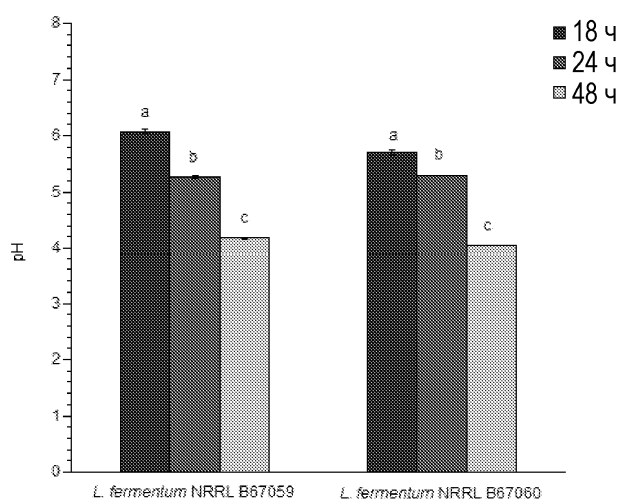
1. Фармацевтическая композиция, содержащая штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанные штаммы *Lactobacillus fermentum* имеют 100% идентичность последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S рPHK SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.
3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1, 2, дополнительно содержащая добавку, наполнитель, эмульгатор, фармацевтически приемлемый носитель и/или консервант.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где фармацевтическая композиция находится в твердой лекарственной форме, полутвердой лекарственной форме или жидкой лекарственной форме.
5. Фармацевтическая композиция по п.4, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку, пастилку или капсулу.
6. Фармацевтическая композиция по п.5, где таблетка или капсула включает лиофилизированный порошок штамма *Lactobacillus fermentum*.
7. Фармацевтическая композиция по п.4, где полутвердая лекарственная форма представляет собой гель, крем, мазь или жевательную пастилку.
8. Фармацевтическая композиция по п.4, где жидкая форма представляет собой эмульсию или раствор.
9. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-8, полученная для перорального, ректального или парентерального введения.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9, где штамм(ы) *Lactobacillus fermentum* концентрируют для обеспечения повышения эффективности.
11. Пищевой продукт, содержащий штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67059 и/или штамм *Lactobacillus fermentum* NRRL B-67060.
12. Пищевой продукт по п.11, где указанные штаммы *Lactobacillus fermentum* имеют 100% идентичность последовательности с последовательностью фрагмента гена 16S рPHK SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.
13. Пищевой продукт по любому из пп.11 или 12, дополнительно содержащий добавку, эмульгатор, и/или консервант.
14. Пищевой продукт по п.11, где пищевой продукт содержит пищевой носитель.
15. Пищевой продукт по п.11 или 14, где пищевой продукт содержит ферментированный молочный продукт.
16. Пищевой продукт по любому из пп.11-15, где пищевой продукт получен в виде молочного продукта.
17. Пищевой продукт по любому из пп.11-16, где пищевой продукт получен в виде напитка.
18. Пищевой продукт по любому из пп.11-17, где штамм(ы) *Lactobacillus fermentum* концентрируют для повышения эффективности.



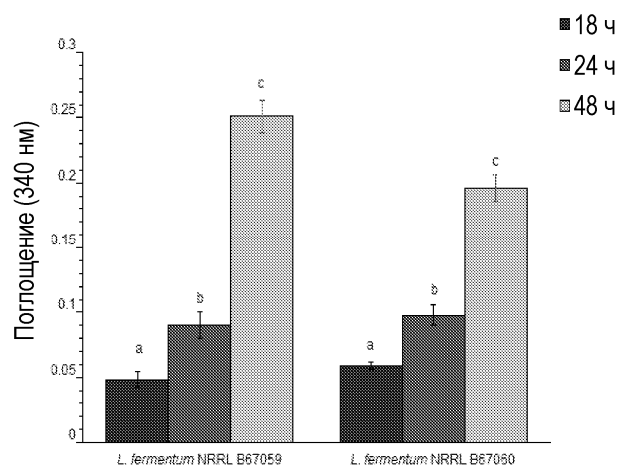
Фиг. 1



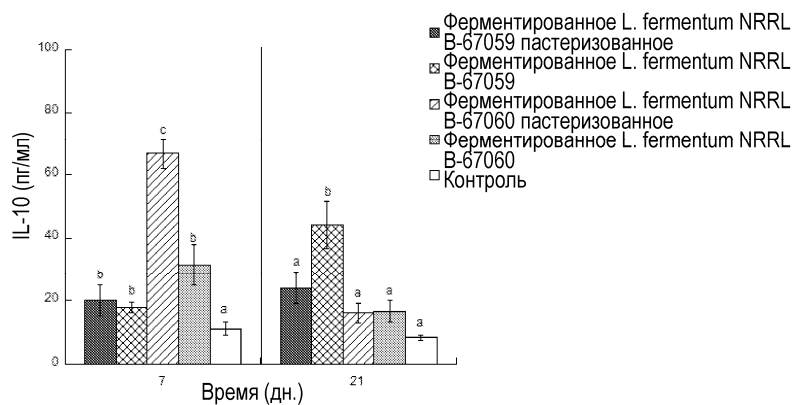
Фиг. 2



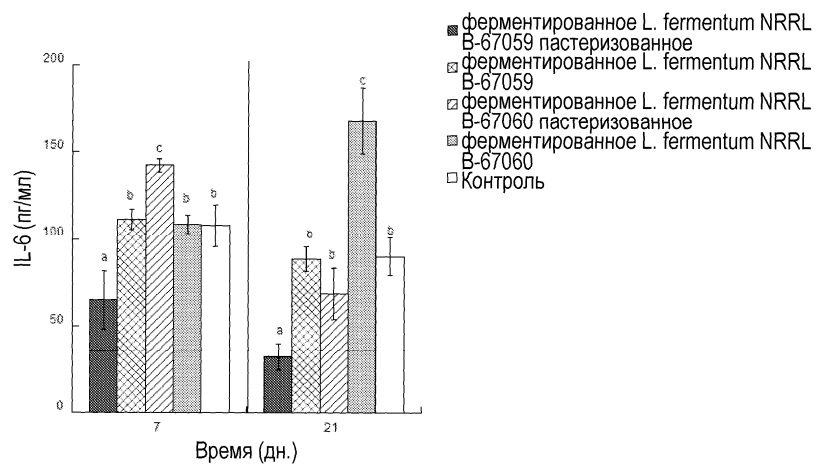
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

