

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290136** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.04.19

(51) Int. Cl. *C12R 1/01* (2006.01)
A61K 35/745 (2015.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.08

(54) **БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ШТАММ BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM, СОДЕРЖАЩИЕ ЕГО КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 102019000011193

(32) 2019.07.08

(33) IT

(86) PCT/IB2020/056423

(87) WO 2021/005529 2021.01.14

(71) Заявитель:
СОФАР С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

Гульельметти Симоне Доменико,
Тавернити Валентина, Биффи Андреа,
Фьоре Вальтер (IT)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к бактериальному штамму *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (= VbfBS01) DSM 32708, композициям, содержащим указанный бактериальный штамм, и их применению в способах лечения желудочно-кишечных расстройств, в частности функциональных желудочно-кишечных расстройств, таких как, например, синдром раздраженного кишечника (СРК) или воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

A1

202290136

202290136

A1

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ШТАММ *BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM*, СОДЕРЖАЩИЕ ЕГО КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к бактериальному штамму, относящемуся к виду *Bifidobacterium bifidum*, идентифицированному как *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg = BbfIBS01 (кратко *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *B. bifidum* BbfIBS01 DSM 32708). Кроме того, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из указанного *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708, и, возможно, указанные композиции содержат по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевой или фармацевтической степени чистоты. Кроме того, настоящее изобретение относится к указанному *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 и указанным композициям для применения в способе лечения желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов, в частности функциональных или воспалительных желудочно-кишечных расстройств, таких как, например, синдром раздраженного кишечника (СРК) или хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к группе функциональных желудочно-кишечных расстройств (ФЖКР), представляющих собой диагностическую категорию, которая может быть определена на основе одного лишь симптоматического проявления и характеризуется отсутствием явного патогенетического субстрата. СРК представляет собой одно из наиболее распространенных желудочно-кишечных расстройств, поражающее приблизительно 15-20% населения, при котором дискомфорт или боль в животе ассоциируются с изменениями среды обитания кишечника. Хотя об этом сообщается в литературе, очевидные изменения просвета или слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на уровне ткани, клеток или молекулярном уровне являются переменными событиями, и они не были однозначно идентифицированы при СРК. По-видимому, вовлечены измененные иммунные ответы, но они не могут полностью объяснить симптомы. Аналогично, изменение микробиоты кишечника (то есть, дисбиоз) вносит вклад в патофизиологию, но ни один специфический патоген или патобионт до настоящего времени не был надежно связан с СРК.

В настоящее время способы лечения, доступные для лечения СРК, нацелены на разрешение патогенетических событий, лежащих в основе СРК. В процессе развития диареи частота движений кишечника может быть уменьшена за счет снижения потребления короткоцепочечных углеводов, плохо поглощаемых в тонком кишечнике (Fodmap (ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы)), таких как фруктоза, сорбит и маннит. Может быть полезно комбинировать препараты на основе каолина, такие как диосмектит, с этими растворами. Для субъектов с преимущественно запорным тонкокишечным транзитом и с присутствием тимпанитов, существуют препараты с низкими концентрациями полиэтиленгликолей/минеральных солей, которые следует принимать ежедневно. Кроме того, использование линаклотида, представляющего собой агонист рецептора гуанилатциклазы С, также доступно для субъектов, которые страдают от умеренно-тяжелого запора. Применение анксиолитических средств (таких как бензодиазепины) в короткие периоды, когда пациент ощущает беспокойство, полезно для снижения психологической составляющей боли с ее уменьшением. Аналогично, помимо прямой модуляции боли без изменения психической функции использование антидепрессантов, таких как трициклические средства и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), способно улучшить качество сна и уменьшить частоту приступов. Другие способы лечения вместо этого направлены на контроль боли; в этом смысле, особенно полезны некоторые спазмолитические средства. Антихолинергические-спазмолитические лекарственные средства (антимускариновые лекарственные средства), такие, например, как атропин, скополамин, мебеверин, применяют для снижения желудочной секреции и кишечной моторики. Подобно терапии дивертикулеза заболевания, синдром метеоризма может быть уменьшен путем использования плохо абсорбируемых антибиотиков, таких как, например, рифаксимин, и пробиотиков, которые регулируют флору кишечника.

Тем не менее, вышеупомянутые способы лечения часто не обеспечивают полного и длительного разрешения заболевания и его симптомов.

Таким образом, остается высокая потребность в предоставлении эффективного решения для лечения желудочно-кишечных расстройств, в частности функциональных или воспалительных желудочно-кишечных расстройств, в частности синдрома раздраженного кишечника (СРК) или хронического воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

После широкомасштабного исследования и опытно-конструкторских разработок

заявитель решает текущую потребность путем предложения нового выделенного бактериального штамма, относящегося к виду *Bifidobacterium bifidum*, *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708, или его производного (кратко бактериальный штамм в соответствии с изобретением), композиций, содержащих указанный бактериальный штамм или его производное (кратко композиция/ии в соответствии с изобретением), и их применения для лечения желудочно-кишечных расстройств, предпочтительно функциональных или воспалительных желудочно-кишечных расстройств, более предпочтительно, синдрома раздраженного кишечника (СРК) или хронического воспалительного заболевания кишечника (IBD), как представлено в описании настоящего изобретения и в формуле изобретения.

Бактерии рода *Bifidobacterium* представляют собой грамположительные бактерии, строго анаэробные, относящиеся к типу *Actinobacteria*, которые широко используются в качестве пробиотиков, т.е. “живые микроорганизмы, которые после введения в адекватных количествах обеспечивают хозяину лечебные свойства”. Вследствие своей резистентности к стрессу во время промышленного производства большая часть микробных биомасс пробиотиков рода *Bifidobacterium* в продаже состоит из *B. animalis* подвид *Lactis*; тем не менее, в научной литературе представлено, что другие виды *Bifidobacterium* также демонстрируют предполагаемые пробиотические свойства. В частности, вид *B. bifidum* может рассматриваться как оптимальный пример совместной эволюции человека-хозяина и микробов.

В частности, бактериальный штамм в соответствии с изобретением *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 или его производное, и композиции, содержащие указанный бактериальный штамм, эффективны для лечения желудочно-кишечных расстройств, в частности в отношении функциональных желудочно-кишечных расстройств, таких как, например СРК, с учетом того, что как подробно проиллюстрировано в экспериментальном разделе, бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 модулирует экспрессию серотонинергического гена, приводя к большей доступности серотонина в подвздошной кишке и, таким образом, вызывая увеличение моторики в подвздошной кишке и усиление перистальтики.

Кроме того, бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 влияет на экспрессию различных генов, вовлеченных в иммунные ответы в кишечнике, в частности, в подвздошной кишке, обеспечивая возможность для осуществления их противовоспалительной/регуляторной активности в кишечнике.

Кроме того, бактериальный штамм и композиция в соответствии с изобретением не оказывает существенных неблагоприятных действий, и они могут быть введены всем субъектам, в частности детям и беременным женщинам.

Наконец, композицию в соответствии с изобретением легко готовить, и она является благоприятной с экономической точки зрения.

Эти и другие задачи, которые могут быть более понятны из следующего подробного описания, достигаются при помощи бактериального штамма, при помощи композиций и при помощи смесей в соответствии с настоящим изобретением благодаря техническим характеристикам, заявленным в формуле изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: геномный анализ с предполагаемыми кодирующими последовательностями *B. bifidum* MIMBb23sg (= VbfIBS01) DSM 32708.

Фиг. 2: PCR (полимеразная цепная реакция) с праймерами, специфическими для штамма, для количественного определения *B. bifidum* MIMBb23sg (= VbfIBS01) DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5 в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке.

Фиг. 3: анализ разнообразия внутри образца (α), оцениваемый при помощи индекса Чhao1, филогенетического разнообразия Фейта, индекса Шеннона и обратного индекса Симпсона в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg (= VbfIBS01) DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5.

Фиг. 4: анализ разнообразия между образцами (β) с взвешенными и невзвешенными алгоритмами UniFrac в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке для *B. bifidum* MIMBb23sg (= VbfIBS01) DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5.

Фиг. 5a, 5b и 5c: кладограммы в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке для *B. bifidum* MIMBb23sg (= VbfIBS01) DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5.

Фиг. 6a, 6b и 6c: кладограммы анализа LEfSe для идентификации категорий бактерий в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg (= VbfIBS01) DSM 32708.

Фиг. 7a, 7b и 7c: анализ микробиоты в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg (= VbfIBS01) DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5, при помощи DESeq2 отрицательного биномиального распределения (OTU, операционная таксономическая единица).

Фиг. 8 и 9a, 9b и 9c: анализ при помощи RT-qPCR (количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) экспрессии генов, вовлеченных в кишечный

метаболизм серотонина в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5.

Фиг. 10 и 11a, 11b и 11c: анализ при помощи RT-qPCR генной экспрессии различных цитокинов, циклооксигеназы 2 (COX-2) и белка зонулина в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5.

Фиг. 12 и 13: Действие штамма *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 на секрецию IL-8 в клетках HT-29 соответственно в отсутствие или в присутствии воспалительного стимула (*Salmonella*).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Объект настоящего изобретения формирует бактериальный штамм, относящийся к виду *Bifidobacterium bifidum*, идентифицированный как *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708, или его производное, где указанный бактериальный штамм депонирован в соответствии с указаниями Будапештского договора о международном признании депонирования микроорганизмов для целей патентной процедуры в Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ)) под идентификационным номером DSM 32708 4 декабря 2017 года Sofar S.p.A. (кратко *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *B. bifidum* BbfIBS01 DSM 32708, или штамм в соответствии с изобретением). Отмечается, что он представляет собой именно тот самый и единственный бактериальный штамм независимо от внутреннего названия MIMBb23sg = BbfIBS01, которое используется заявителем.

Бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 представляет собой бактериальный штамм, выделенный из фекалий здоровой взрослой женщины.

Предпочтительно, бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *Bifidobacterium bifidum* BbfIBS01 DSM 32708, представляет собой пробиотический бактериальный штамм. “Пробиотики” определяют как живые и жизнеспособные микроорганизмы, которые после введения в адекватных количествах обеспечивают организму хозяина лечебные свойства (определение FAO (Всемирная организация по продовольствию и сельскому хозяйству) и WHO (Всемирная организация здравоохранения)).

В контексте настоящего изобретения термин “производное” бактериального штамма *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *B. bifidum* BbfIBS01 DSM 32708,

используется для обозначения бактериального штамма *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *B. bifidum* BbfIBS01 DSM 32708, тиндализованного или инактивированного при помощи других способов, таких как гамма-излучение или обработка ультразвуком, или лизатов или экстрактов *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *B. bifidum* BbfIBS01 DSM 32708 (парапробиотики), или любого производного и/или компонента *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *B. bifidum* BbfIBS01 DSM 32708, предпочтительно экзополисахарида, парietальной фракции, метаболитов или метаболических биопродуктов, образуемых *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *B. bifidum* BbfIBS01 DSM 32708 (постбиотики), и/или любого другого продукта, имеющего происхождение из *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или *B. bifidum* BbfIBS01 DSM 32708.

Объект настоящего изобретения образует композиция (кратко композиция в соответствии с изобретением), содержащая смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из бактериального штамма *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, или BbfIBS01 DSM 32708, или его производного и, возможно, указанная композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевой или фармацевтической степени чистоты.

В соответствии с аспектом описания настоящего изобретения композиция в соответствии с изобретением содержит единичный бактериальный штамм, такой как штамм MIMBb23sg DSM 32708.

Предпочтительно, композиция в соответствии с изобретением содержит бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 в концентрации, находящейся в диапазоне от 1×10^6 КОЕ до 1×10^{12} КОЕ, предпочтительно от 1×10^7 КОЕ до 1×10^{11} КОЕ, более предпочтительно от 1×10^8 КОЕ до 1×10^{10} КОЕ, например 1×10^9 КОЕ, относительно суточного потребления (КОЕ: колониеобразующая единица).

В воплощении помимо бактериального штамма *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 смесь, содержащаяся в композиции в соответствии с изобретением, может содержать по меньшей мере один дополнительный активный компонент, выбранный из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из других пробиотических, и/или парапробиотических, и/или постбиотических штаммов, и/или лизированных и/или тиндализованных бактериальных штаммов, ферментов, веществ, оказывающих прямое или опосредованное антацидное действие, пребиотических веществ, пробиотических веществ, относящихся к семействам дрожжей и бактерий, иммуностимулирующих веществ, противодиарейных веществ, питательных веществ,

витаминов группы В, С, D, Е, органических и/или неорганических солей магния, селена, цинка, мелатонина, валерианы, страстоцвета, мяты лимонной, боярышника, ромашки, хмеля, антиоксидантов, агентов против свободных радикалов.

Композиция в соответствии с изобретением может быть представлена в твердой форме, такой как таблетка, жевательная таблетка, капсула, пастилка, гранулы, хлопья или порошок, в полутвердой форме, такой как гелевая капсула, гель, крем, бальзам, или в жидкой форме, такой как раствор, суспензия, дисперсия, эмульсия или сироп.

Композиция в соответствии с изобретением могут быть приготовлена для перорального (или гастроэнтерального), подъязычного (или буккального) или чресслизистого, местного, ректального, кожного, вагинального применения (или введения); она благоприятно приготовлена для перорального применения.

Композиция в соответствии с изобретением возможно содержит указанные по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевой или фармацевтической степени чистоты, т.е. вещество, лишенное терапевтической активности, подходящее для фармацевтического или пищевого применения. В контексте настоящего изобретения приемлемые добавки и/или эксципиенты для фармацевтического или пищевого применения содержат все вспомогательные вещества, известные специалистам в данной области техники, для приготовления композиций в твердой, полутвердой или жидкой форме, такие как, например, разбавители, растворители (включая воду, глицерин, этиловый спирт), солубилизаторы, подкислители, загустители, подсластители, агенты, усиливающие вкус и аромат, красители, подсластители, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, консерванты, буферы, стабилизирующие рН, и их смеси.

Композиция в соответствии с изобретением, содержащая бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 в различных воплощениях в соответствии с изобретением, может представлять собой фармацевтическую композицию (или живые биотерапевтические продукты), композицию медицинского устройства, пищевую добавку, продукт питания (или новый продукт питания или продукт лечебного питания), композицию для пищевой добавки или продукта питания, косметическую композицию, композицию для продукта питания для специальных медицинских целей (FSMP).

В контексте настоящего изобретения выражение “медицинское устройство” используется в значении в соответствии с Итальянским Законодательным Декретом n°

46 от 24 февраля 1997 года или в соответствии с новым Регламентом о Медицинских Изделиях (EU) 2017/745 (MDR).

В контексте настоящего изобретения термин "*новый продукт питания*" используется в своем значении в соответствии с EU Регламентом 2015/2283 от 25.11.2015.

Еще один объект настоящего изобретения образует бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 или его производное и композиция в соответствии с изобретением, содержащая или, альтернативно, состоящая из *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708, для применения в качестве лекарственного средства.

В воплощении бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 или его производное, и композиция в соответствии с изобретением, которая содержит смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708, предназначены для применения в способе профилактики и/или лечения желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, предпочтительно функциональных желудочно-кишечных расстройств, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), диспепсия, изжога, расстройства пищевода, расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), расстройств, сопровождающихся субвоспалительными состояниями, например у пожилых людей или при глютеновой болезни, при дивертикулезе.

В еще одном воплощении бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 или его производное, и композиция в соответствии с изобретением, которая содержит смесь, содержащую, или, альтернативно, состоящую из *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708, предназначены для применения в способе профилактики и/или лечения воспалительных желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, таких как *Helicobacter pylori*, пептическая язва или язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, микроскопический колит, глютеновая болезнь, дивертикулез и дивертикулит.

Эффективность штамма *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 в лечении воспалительных желудочно-кишечных расстройств или симптомов демонстрируется

способностью увеличивать уровни экспрессии цитокина IL-10 (T-re, противовоспалительного) *in vivo* у мышей и уменьшать уровни экспрессии цитокина IL-8 (T-re, провоспалительного) *in vitro*.

В частности, бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 или его производное, и композиция в соответствии с изобретением, которая содержит смесь, содержащую, или, альтернативно, состоящую из *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, предназначены для применения в качестве иммуномодуляторов, способных модулировать иммунную систему, в частности, путем повышающей регуляции цитокина IL-10 (T-re, противовоспалительного) у субъекта, которому его вводят. Таким образом, бактериальный штамм или его производное, и композиции в соответствии с настоящим изобретением обладают обоснованным применением для профилактики или лечения заболеваний, связанных с нарушением иммунной системы, в частности аутоиммунных заболеваний и аллергий (или аллергических заболеваний), заболеваний кожи, таких как угри, атопический дерматит.

Бактериальный штамм в соответствии с настоящим изобретением также может быть использован в способе лечения заболеваний центральной нервной системы, предпочтительно тревоги и/или депрессии или связанных симптомов, поскольку указанный штамм в кишечнике увеличивает продукцию серотонина и уменьшает обратный захват.

Объект настоящего изобретения образует способ профилактики или лечения желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов, в частности функциональных желудочно-кишечных расстройств, предпочтительно СРК, который обеспечивает введение бактериального штамма *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfBS01) DSM 32708 или композиции в соответствии с изобретением субъекту, нуждающемуся в этом.

В контексте настоящего изобретения выражение “субъекты” используется для обозначения субъектов-людей или субъектов-животных (например домашних питомцев, таких как собаки или кошки, или других млекопитающих). Предпочтительно, композиции в соответствии с изобретением предназначены для применения в способах лечения субъектов-людей.

В контексте настоящего изобретения выражение “способ лечения” используется для обозначения вмешательства в субъект, нуждающийся в таком вмешательстве, включающего введение бактериального штамма или композиции в соответствии с

изобретением субъекту в терапевтически эффективном количестве с целью устранения, уменьшения/сокращения или предупреждения заболевания или болезненного состояния и их симптомов или расстройств.

Выражение “терапевтически эффективное количество” относится к количеству композиции и/или бактериального штамма, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, млекопитающем или у человека, который обнаруживается и определяется индивидуумом, исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиническим работником или работником здравоохранения.

Воплощения (В) настоящего изобретения приведены далее.

В1. Бактериальный штамм, относящийся к виду *Bifidobacterium bifidum*, идентифицированный как *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg = BbfIBS01, где указанный бактериальный штамм депонирован в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под идентификационным номером DSM 32708 4 декабря 2017 года Sofar S.p.A.

В2. Бактериальный штамм по В1 для применения в качестве лекарственного средства.

В3. Бактериальный штамм по В1 или В2 для применения в способе профилактики или лечения желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов, предпочтительно функциональных желудочно-кишечных расстройств или воспалительных желудочно-кишечных расстройств.

В4. Бактериальный штамм для применения по В3, где указанный штамм предназначен для применения в способе профилактики и/или лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств, выбранных из: синдрома раздраженного кишечника (СРК), диспепсии, изжоги, расстройств пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), расстройств, сопровождающихся субвоспалительными состояниями, предпочтительно где указанные субвоспалительные расстройства проявляются у пожилых людей или у субъекта, страдающего от глютеновой болезни, или у субъекта, страдающего от дивертикулеза.

В5. Бактериальный штамм для применения по В3, где указанный штамм предназначен для применения в способе профилактики и/или лечения воспалительных желудочно-кишечных расстройств или симптомов, выбранных из: болезни Крона, неспецифического язвенного колита, микроскопического колита, *Helicobacter pylori*, пептической язвы или язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, глютеновой

болезни, дивертикулеза и дивертикулита.

В6. Композиция, содержащая:

смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из бактериального штамма *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg = VbfIBS01 DSM 32708 по В1,

и, возможно, указанного композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент, пригодные для применения в пищевой промышленности, или фармацевтической степени чистоты.

В7. Композиция по В6, где указанная смесь содержит бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg = VbfIBS01 DSM 32708 в концентрации, находящейся в диапазоне от 1×10^6 КОЕ до 1×10^{12} КОЕ, предпочтительно от 1×10^7 КОЕ до 1×10^{11} КОЕ, более предпочтительно от 1×10^8 КОЕ до 1×10^{10} КОЕ относительно суточного потребления.

В8. Композиция по В6 или В7 для применения в качестве лекарственного средства.

В9. Композиция по В6 или В7 для применения в способе профилактики или лечения желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов предпочтительно функциональных желудочно-кишечных расстройств или воспалительных желудочно-кишечных расстройств.

В10. Композиция для применения по В9, где указанная композиция предназначена для применения в способе профилактики и/или лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств, выбранных из: синдрома раздраженного кишечника (СРК), диспепсии, изжоги, расстройств пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), расстройств, сопровождающихся субвоспалительными состояниями, у пожилого субъекта или у субъекта, страдающего от глютеновой болезни, или у субъекта, страдающего от дивертикулеза.

В11. Композиция для применения по В9, где указанная композиция предназначена для применения в способе профилактики и/или лечения воспалительных желудочно-кишечных расстройств или симптомов, выбранных из: болезни Крона, неспецифического язвенного колита, микроскопического колита, *Helicobacter pylori*, пептической язвы или язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, глютеновой болезни, дивертикулеза и дивертикулита.

В12. Бактериальный штамм для применения по В2, или, альтернативно, композиция для применения по В8, где указанный бактериальный штамм или указанная

композиция предназначены для применения в способе профилактики и/или лечения тревоги и/или депрессии или родственных симптомов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Для того, чтобы способствовать пониманию механизмов действия *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 в кишечнике хозяина влияние потребления *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 на микробиоту и на генную экспрессию хозяина в различных отделах кишечника исследовали *in vivo* на мышинной модели. Те же самые эксперименты также осуществляли с *Lactobacillus helveticus* MIMLh5, выбранным в качестве референсной бактерии, представляющей собой пробиотический штамм, обладающий продемонстрированной способностью взаимодействовать с хозяином, который был выделен из молочной среды.

Приведенная ниже экспериментальная часть демонстрирует, что хотя оба штамма могут влиять на состав кишечной микробиоты, человеческий изолят *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 очевидно обладает большей способностью влиять на генную экспрессию в слизистой оболочке хозяина, чем изолят из молочного продукта *L. helveticus* MIMLh5.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

(I) Бактериальные штаммы, приготовление и условия роста.

L. helveticus MIMLh5 и *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfIBS01) DSM 32708 выращивали в культуральной среде Ман-Рогоза-Шарпе (MRS) (Difco Laboratories Inc., Detroit, MI, USA) с добавлением 0,05% гидрохлорида L-цистеина (Sigma-Aldrich) для *B. bifidum* MIMBb23sg (сMRS). Бактериальные штаммы инокулировали из концентрированных растворов, замороженных в глицерине и дважды субкультивированных в MRS или сMRS с использованием инокулюма 1:100. Температура инкубации составляла 37°C в аэробных условиях в отношении *L. helveticus* MIMLh5, тогда как *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 выращивали в анаэробных сосудах с использованием стрипов Anaerocult® (Merck Millipore). Для приготовления свежих культур для применения в экспериментах *in vivo* бактериальные клетки, полученные из выращиваемой в течение ночи культуры (18 ч роста), собирали, дважды промывали стерильным PBS (физиологический раствор, забуференный фосфатом) и затем ресуспендировали в PBS в концентрации 1×10^9 клеток/мл с использованием улучшенной счётной камеры Нойбауэра. Бактериальные клетки готовили свежими для каждых суток обработки мышей.

(II) Обработка мышей пробиотическими штаммами

Двухмесячных самок мышей C57BL/6 (Charles River, Lecco, Italy) содержали в обычных нестерильных условиях без патогенов. После одной недели адаптации мышей распределяли по клеткам на 3 группы по 5 мышей в каждой. Каждая группа получала суспензии или носитель (PBS, физиологический раствор, забуференный фосфатом) один раз в сутки в течение 5 суток. Бактериальные клетки *L. helveticus* MIMLh5 или *B. bifidum* MIMBb23sg (= BbfBS01) DSM 32708 вводили при помощи желудочного зонда для перорального введения в виде суспензии 200 мкл. Стерильный PBS, используемый в качестве носителя в контрольных группах, вводили с использованием того же самого способа. Мышей умерщвляли через 4 часа после последнего введения. После умерщвления у каждой мыши отбирали два биопсийных образца дистальной подвздошной кишки, слепой кишки и проксимальной толстой кишки. Один из двух биопсийных образцов, отобранных из каждого кишечного тракта, консервировали при -80°C для экстракции ДНК (анализ микробиоты), тогда как другой очищали от содержимого кишечника путем промывания ткани при помощи шприца, содержащего стерильный PBS, немедленно переносили в пробирку, содержащую 1 мл RNeasy Lysis Buffer (Qiagen) и консервировали при -80°C для экстракции РНК (анализ генной экспрессии). Все эти стадии осуществляли путем поддержания мышей и тканей на охлаждаемых поддонах.

(III) Выделение нуклеиновых кислот из образцов кишечной биопсии.

ДНК получали из мышечных биопсийных образцов с использованием набора для выделения ДНК PowerFecal[®] (MO BIO Laboratories). Гомогенизацию мышечных биопсийных образцов осуществляли с использованием шарикового гомогенизатора Precellys (3 x 30'' при 6800 об./мин; Advanced Biotech Italia s.r.l., Seveso, Italy). Затем выделение ДНК осуществляли в соответствии с указаниями производителя. Для выделения РНК промытые биопсийные образцы, консервированные при -80°C , размораживали на льду для последующей экстракции РНК. Биопсийные образцы затем немедленно ресуспендировали в RNeasy Lysis Buffer (Qiagen) и гомогенизировали при помощи КА T10 basic Ultraturrax (30000 об./мин в течение 30 с). Стадии экстракции РНК затем осуществляли с использованием RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen) в соответствии с указанием производителя. Концентрацию и чистоту нуклеиновых кислот определяли с использованием Take3 Micro-Volume (BioTek Instrument).

(IV) Анализ микробиоты.

Для определения структуры бактериального сообщества в различных отделах кишечника тотальную ДНК, экстрагированную из биопсийных кишечных образцов, как описано выше, использовали для профилирования в результате анализа области гена, кодирующей 16S субъединицу рибосомальной РНК, при помощи Illumina MiSeq System в Center for Life - Nanoscience, Istituto Italiano di Tecnologia (Rome, Italy). Кратко, область ДНК, содержащую области V3 и V4 гена 16S рРНК, амплифицировали с парой праймеров, описанных в Klindworth et al. (Klindworth et al., 2013). Результаты прочтения последовательности анализировали с использованием версии 1.7.0 программного обеспечения Quantitative Insights Into Microbial Ecology (QIIME) с использованием GreenGene (dd_13_5) в качестве референсной таксономической базы данных. Содержание бактерий в каждом образце анализировали на уровне операционной таксономической единицы (OTU). Последовательности генетического профиля 16S рибосомальной РНК депонировали в European Nucleotide Archive (ENA) в European Bioinformatics Institute под идентификационным номером PRJEB00000.

(V) Получение РНК и обратная транскрипция

После экстракции целостность РНК подтверждали путем нанесения 100 нг РНК на 1% агарозный гель в неденатурирующих условиях. После этого удаление ДНК осуществляли при помощи ДНКазы I (Sigma-Aldrich) в соответствии с протоколом производителя. Кратко, 8 мкл РНК инкубировали с 1 мкл ДНКазы I в течение 30 минут при комнатной температуре; затем ДНКазу инактивировали путем добавления 1 мкл стоп-раствора (Sigma-Aldrich) и путем инкубации при 70°C в течение 10 минут. РНК повторно количественно определяли после удаления ДНК. Один микрограмм тотальной РНК затем подвергали обратной транскрипции при помощи набора *iScript Select cDNA Synthesis Kit* (Bio-Rad Italia, Segrate, Italy) с использованием следующих условий термоциклирования: 5 минут при 25°C, 30 минут при 42°C и 5 минут при 85°C. Уровни экспрессии интересующих генов определяли при помощи количественной ПЦР на комплементарной ДНК (кДНК), получаемой при помощи обратной транскрипции (RT-qPCR), с использованием технологии SYBR Green с использованием *SsoFast EvaGreen Supermix* (Bio-Rad Italia, Segrate, Italy) на приборе Bio-Rad CFX96 в соответствии с указаниями производителя. Праймеры, если они не получены и адаптированы из литературы, конструировали с использованием Primer3 Tool и проверяли с использованием инструмента OligoAnalyzer 3.1 Tool и в отношении специфичности с использованием Nucleotide BLAST. Используемые праймеры перечислены в таблице 1.

Наименование праймера	Последовательность	
GAPDH F	ATGACCACAGTCCATGCCATC	
GAPDH R	GGTCCTCAGTGTAGCCCAAG	
SERT F	CAA AACCAAGAACCAAGAG	
SERT R	CATAGCCAATGACAGACAG	
5-HTR3 F	GTGATAAGCCTCGCTGAGACC	
5-HTR3 R	CGCATCTCATCCCGCTTCT	
5-HTR4 F	GATGCCCTTTGGTGCCAT	
5-HTR4 R	CAGCAGATGGCGTAATACCTG	
TPH-1 F	ATGAGAGAATTTGCCAAGACC	
TPH-1 R	CGTGAАCTАTАTTTCCCTCAG	
ZONU F	GCTATGTGGATTGGTT	
ZONU R	TCCATAGAGCGATGAT	
BopA F:	GTGTTCCCACCAACTACA	
BopA R:	GATCTGGTCGTAACCAGT	
HELV F:	AAACGGGCATTTTGTGGGCTAT	
HELV R:	GAAGCTTAAGGTTGAAGATGCC	
357 F:	CCTACGGGAGGCAGCAG	

907 R:	CCGTCAATTCCTTTGAGTTT	
--------	----------------------	--

Таблица 1

Градиентный анализ и анализ эффективности осуществляли для выбора наиболее подходящих температур и концентраций для отжига праймеров. Затем амплификации выбранных генов-мишеней осуществляли в общем объеме 15 мкл, содержащем 2x *SsoFast EvaGreen Supermix*, прямой и обратный праймер (концентрация 300 мкМ для ZONU, 5HTR3 и 5HTR4; концентрация 500 мкМ для других пар праймеров), ультрачистая стерильная вода и кДНК (15 нг в реакции). Параметры цикла qPCR были следующими: 3 минуты при 95°C, затем 44 цикла по 10 секунд при 95°C, 30 секунд при 58°C и 5 секунд при 72°C с использованием прибора Bio-Rad CFX96. Температура отжига, составляющую 55,5°C, использовали для праймеров THP1 и ZONU. Реакции амплификации осуществляли в двух параллелях, и контрольные реакции осуществляли для возможной контаминации путем геномной ДНК. Амплификации нормализовали в отношении экспрессии гена, кодирующего глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, который, как оказался наиболее стабильным референсным геном в предварительных сравнительных экспериментах относительно 18S и генов бета-актина (данные не представлены). Относительные уровни транскрипции рассчитывали с использованием способа $2^{-\Delta\Delta CT}$. Специфическую амплификацию верифицировали путем анализа кривых плавления и подтверждали путем анализа продуктов амплификации на агарозных гелях.

(VI) Статистический анализ.

Статистические расчеты осуществляли с использованием программы GraphPad Prism 5. Достоверность результатов анализировали с использованием непарного теста Манн-Уитни с двусторонним распределением. Величину $p < 0,05$ рассматривали как значимую.

Различия в микробиотных композициях между группами мышей определяли с использованием теста Вальда после нормализации подсчетов считываний DESeq2. Различия в микробных композициях между группами также определяли с использованием анализа силы влияния линейного дискриминационного анализа LDA Effect Size (LEfSe). В частности, тест Крускала-Уоллиса и тест Уилкоксона с парными данными осуществляли в процессе анализа LEfSe, рассматривая величину $p < 0,05$ для обоих статистических способов как значимую.

(VII) Этическое соглашение.

Все эксперименты признаны Этическим комитетом Миланского Университета (протокол n° 3/2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ

(VIII) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 представляет собой штамм, характерный для его вида.

В этом исследовании оценивали *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, который представляет собой бактериальный штамм, выделенный из фекалий здоровой взрослой женщины. Для предварительного определения пробиотического потенциала *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 генерировали эскиз геномной последовательности, состоящий из 9 контигов, в общей сложности составляющих 2263289 п.о., имеющих содержание гуанина и цитозина 62,6%, согласующейся с геномными последовательностями других геномов *B. bifidum* (Guglielmetti et al, 2014b). Сравнительный геномный анализ продемонстрировал, что более чем 90% предполагаемых кодирующих последовательностей *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 обладают высокой степенью сходства последовательностей с похожими областями других геномов *B. Bifidum*, имеющимися в GenBank. Прежде всего было обнаружено, что *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 обладает генами, которые в других штаммах *B. bifidum* продемонстрировали вовлеченность в транспорт и метаболизм углеводов, происходящих от хозяина и из диеты, таких как муцин и олигосахариды молока молочной железы (Фиг. 1). Также обнаружены гены, для которых предполагаемые белковые продукты, вовлечены во взаимодействие со слизистой оболочкой кишечника хозяина, такие как pil1, липопротеин (lipoprotein) Вор А и трансальдолаза (Tal).

Геномный анализ *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 не выявил присутствия генов, для которых было бы известно, что они обеспечивают резистентность к антибиотикам, в соответствии с профилем антибиотической резистентности, который определяли при помощи анализа с микроразведением, рекомендованного Международной Организацией Стандартизации (ISO, 2010). Фактически, минимальные ингибирующие концентрации (MIC) *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 не превышают ограничивающие значения EFSA, приведенные для бифидобактерий (EFSA, 2012), для любого протестированного антибиотика (таблица 2).

В общем, эти результаты свидетельствуют о том, что *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 обладает важными генетическими характеристиками, которые подтверждают способность колонизировать кишечный тракт хозяина; *B. bifidum* MIMBb23sg DSM

32708 также подходит для пищевых/пробиотических применений, поскольку не сообщалось о какой-либо приобретенной антибиотической резистентности.

В свете этих результатов *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 использовали в исследованиях *in vivo* на мышах.

Антибиотик	МИС (минимальная ингибирующая концентрация) MIMBb23sg (мкг/мл)	Ограничивающие значения EFSA (мкг/мл)
ампициллин	0,25	2
ванкомицин	0,5	2
гентамицин	32	64
канамицин	128	Не сообщалось
стрептомицин	128	128
эритромицин	0,25	1
клиндамицин	0,25	1
тетрациклин	1	8
хлорамфеникол	2	4

Таблица 2

(IX) *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5 модифицируют бактериальную нагрузку в различных областях кишечника мышей

Количественную PCR со специфическими в отношении штамма праймерами использовали для количественного определения *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5 в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке мышей, обработанных бактериальными клетками или PBS, при помощи желудочного зонда, один раз в сутки на протяжении 5 суток.

Как ожидалось, qPCR была отрицательной в мышечных образцах, обработанных PBS при помощи желудочного зонда. Наоборот, количественно определили 6,4, 8,5 и 8,1 \log_{10} клеток/г в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 при помощи желудочного зонда, и 5,0, 8,9 и 9, соответственно, 5,0, 8,9 и 9,2 \log_{10} клеток/г в подвздошной кишке, слепой кишке и толстой кишке мышей, обработанных *L. helveticus* MIMLh5 при помощи желудочного

зонда. В результате количество обоих штаммов было значимо выше в слепой кишке и толстой кишке, чем в подвздошной кишке (Фиг. 2); кроме того, штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 был значительно более обильным вместе с *L. helveticus* MIMLh5 в подвздошной кишке, и менее обильным в слепой кишке и в толстой кишке.

Затем осуществили qPCR с панбактериальными праймерами, нацеленными против гена 16S рРНК для количественного определения общих бактериальных клеток в тех же самых мышинных кишечных образцах, которые используются для количественного определения *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5. Как ожидается, обнаружена значительная концентрация бактериальных клеток в слепой кишке и в толстой кишке (10,9 и 10,1 log₁₀ клеток/г, соответственно) по сравнению с подвздошной кишкой (9,0 log₁₀ клеток/г); разница между концентрацией бактерий в слепой кишке и в толстой кишке также была статистически значимой (Фиг. 2). Прежде всего, обнаружено значительное уменьшение концентрации бактерий в подвздошной кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 при помощи желудочного зонда и *L. helveticus* MIMLh5, по сравнению с мышами, обработанными PBS; наоборот, введение *L. helveticus* MIMLh5 вызывало значительное увеличение бактериальной нагрузки в слепой кишке по сравнению с обработкой PBS и в толстой кишке по сравнению с PBS и *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 (Фиг. 2).

В общем, эти данные демонстрируют, что *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5 преимущественно колонизируют слепую кишку и толстую кишку и ведут к уменьшению общего количества бактерий в подвздошной кишке. Эти результаты также указывают на то, что *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 колонизировал подвздошную кишку в большей степени, чем *L. helveticus* MIMLh5, который, с другой стороны, был более обильным, чем *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, в слепой кишке и толстой кишке.

(X) *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5 по-разному модулируют микробиоту подвздошной кишки, слепой кишки и толстой кишки.

Для лучшего понимания влияния потребления *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5 на общий состав кишечной микробиоты осуществляли профилирование путем анализа гена 16S рРНК из тех же самых кишечных образцов, которые используются в экспериментах qPCR. Анализ разнообразия внутри образца (α -разнообразии) выявил увеличение индексов Chao1 (только для *L. helveticus* MIMLh5), филогенетического разнообразия Фейта и индекса разнообразия Шеннона у мышей,

обработанных бактериями через зонд, исключительно в слепой кишке (Фиг. 3). Затем анализировали разнообразие между образцами (β -разнообразие) с использованием алгоритмов UniFrac; невзвешенный UniFrac демонстрировал, что микробиота подвздошной кишки отличается от микробиоты слепой кишки и толстой кишки (Фиг. 4); также обнаружено, что в соответствии с невзвешенным UniFrac *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 обладает большим влиянием на микробиоту подвздошной кишки по сравнению со штаммом *L. helveticus* MIMLh5. Наоборот, взвешенный UniFrac демонстрировал, что *L. helveticus* MIMLh5 модифицировал состав микробиоты в трех областях кишечника в большей степени по сравнению с *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 (Фиг. 4).

Затем анализ LEfSe использовали для сравнения микробиоты мышей, обработанных PBS и бактериями, в трех отличающихся кишечных областях. Получающиеся в результате кладограммы демонстрируют то, что в подвздошной кишке *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 модифицировал относительное количество больших категорий по сравнению с *L. helveticus* MIMLh5 (Фиг. 5a), тогда как *L. helveticus* MIMLh5 оказывал влияние микробиоты слепой кишки в большей степени по сравнению с *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 (Фиг. 5b). Наоборот, на микробиоту в толстой кишке оказывалось влияние похожим образом (Фиг. 5c). В частности, *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 увеличивал относительное количество категорий *Clostridiales*, уменьшая *Bacteroidales* (в частности категорию S24-7) и *Lactobacillales* в подвздошной кишке, тогда как штамм *L. helveticus* MIMLh5 уменьшал категории *Clostridiales* и увеличивал *Bacteroidales* в слепой кишке.

Анализ LEfSe также использовали для идентификации значительно отличающихся бактериальных категорий среди кишечных областей в той же самой группе мышей. Полученные кладограммы продемонстрировали, что мыши, обработанные *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, демонстрировали очевидное численное увеличение в категориях, относительное количество которых значительно отличалось между подвздошной кишкой и толстой кишкой (Фиг. 6a, 6b и 6c).

Затем способ отрицательного биномиального распределения DESeq2 адаптировали для данных анализа микробиоты для того, чтобы вывести относительное дифференциальное количество в виде уровня OTU (операционная таксономическая единица) между мышами, обработанными PBS и бактериями при помощи желудочного зонда. Существовали очевидные различия между тремя кишечными областями и между

двумя бактериальными штаммами.

В частности, обнаружено, что относительное количество нормализованной OTU в наибольшей степени уменьшалось в подвздошной кишке и увеличивалось в слепой кишке и в толстой кишке как *L. helveticus* MIMLh5, так и *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 (Фиг. 7а, 7б и 7с). В частности, 82 OTU значительно уменьшались в подвздошной кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, по сравнению с мышами, обработанными PBS (Фиг. 7а), в основном относящихся к типу *Bacteroidetes* S24-7 и типу *Firmicutes*.

В отношении штамма *Bifidobacterium bifidum* только три OTU демонстрировали избыточное представление, включая OTU, предположительно соответствующие штамму *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 (таблицы 3А-3В-3С). Наоборот, только 32 OTU значительно модифицировались штаммом *L. helveticus* MIMLh5 в подвздошной кишке; в частности, 22 OTU *Lactobacillus* S24-7 и 7 уменьшались, тогда как только два увеличивались, включая OTU, предположительно соответствующую штамму *L. helveticus* MIMLh5 (таблицы 4А-4В-4С).

В слепой кишке и в толстой кишке *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, соответственно, значительно увеличивал 101 и 59 OTU и уменьшал 8 и 15 OTU, тогда как штамм MIMLh5, соответственно, значительно увеличивал 178 и 112 OTU и уменьшал 32 и 13 OTU (Фиг. 7б и 7с; таблицы 3А-3В-3С, таблицы 4А-4В-4С). Прежде всего, многочисленные OTU демонстрировали избыточное представление в слепой кишке и в толстой кишке мышей, обработанных бактериями, относящихся к семейству S24-7, десять из которых также увеличивались в подвздошной кишке мышей, обработанных MIMBb23sg DSM 32708 (таблицы 3А-3В-3С), свидетельствуя о возможной передислокации этих бактерий из подвздошной кишки в более дистальные кишечные области после введения *B. bifidum* при помощи кишечного зонда. Значительная модуляция многочисленных OTU *Clostridiales* также обнаружено в слепой кишке и в толстой кишке мышей, обработанных бактериями (таблицы 3А-3В-3С, таблицы 4А-4В-4С). Кроме того, несколько OTU *Lactobacillus* модулировались в слепой кишке и в толстой кишке в результате введения *L. helveticus* MIMLh5 при помощи желудочного зонда, тогда как два OTU, приписываемые виду *Akkermansia muciniphila*, увеличивались у мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg (таблицы 3А-3В-3С, таблицы 4А-4В-4С).

В общем, эти данные демонстрируют то, что после введения у мышей *B. bifidum*

MIMBb23sg DSM 32708 и *L. helveticus* MIMLh5 могут модулировать состав кишечной микробиоты, особенно в отношении уменьшения в подвздошной кишке и увеличения относительного количества многочисленных бактериальных OTU в слепой кишке и в толстой кишке. Кроме того, штамм MIMBb23sg DSM 32708 обладает большим влиянием, чем *L. helveticus* MIMLh5, в отношении микробиоты подвздошной кишки, тогда как штамм *L. helveticus* MIMLh5 обладает большим влиянием на микробиоту слепой кишки, чем *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708.

(XI) *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 оказывает большее влияние на генную экспрессию серотонинергического пути в кишечнике мышей по сравнению с *L. helveticus* MIMLh5.

Предложена гипотеза о том, что изменение кишечной моторики может вносить вклад в модификации, обнаруженные в микробиоте, и, в частности, в уменьшение бактериальной нагрузки в подвздошной кишке с введением бактерий. Для тестирования этой гипотезы оценивали экспрессию генов, вовлеченных в кишечный метаболизм серотонина. Эксперименты при помощи RT-qPCR продемонстрировали то, что оба штамма влияют на транскрипцию генов, вовлеченных в метаболизм серотонина (Фиг. 8). Тем не менее, *B. bifidum* MIMBb23 DSM 32708 оказывает гораздо большее влияние на экспрессию серотонинергического гена по сравнению с *L. helveticus* MIMLh5, как в подвздошной кишке, так и в толстой кишке (Фиг. 8 и фиг. 9а, 9б и 9с). В частности, введение штамма *L. helveticus* MIMLh5 увеличивало экспрессию гена, кодирующего рецептор обратного захвата серотонина (селективный связанный с натрием и хлоридом транспортер серотонина; SERT) в слепой кишке, тогда как транскрипция гидроксилазы триптофана (TPH1), вовлеченной в синтез серотонина, уменьшалась в подвздошной кишке и в слепой кишке; экспрессия серотонинового рецептора 5HTR4 уменьшалась в подвздошной кишке и в толстой кишке, тогда как экспрессия рецептора 5HTR3 не изменялась. Наоборот, у мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 при помощи желудочного зонда, обнаружена противоположная модуляция экспрессии генов, вовлеченных в синтез (TPH1) и в обратный захват (SERT) серотонина между подвздошной кишкой и толстой кишкой (Фиг. 8 и Фиг. 9а и 9с). Фактически, хотя мыши, обработанные *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 при помощи желудочного зонда, в подвздошной кишке демонстрировали увеличение экспрессии TPH1 и уменьшение экспрессии SERT по сравнению с контрольными мышами, наоборот, экспрессия TPH1 уменьшалась и экспрессия SERT увеличивалась в толстой кишке мышей, обработанных

B. bifidum MIMBb23sg DSM 32708, по сравнению с мышамией, обработанными PBS и *L. helveticus* MIMLh5.

Также обнаружена значительная индукция серотонинового рецептора 5HTR3 в подвздошной кишке и уменьшение экспрессии 5HTR4 и 5HTR3 в подвздошной кишке и слепой кишке, соответственно.

В общем, эти данные свидетельствуют о том, что *L. helveticus* MIMLh5 осуществляет умеренную модуляцию экспрессии генов серотонинового метаболизма по сравнению с *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, и что *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 влияет на экспрессию основного гена, вовлеченного в синтез серотонина, и гена белка, кодирующего обратный захват серотонина, противоположным образом между подвздошной кишкой и толстой кишкой, свидетельствуя о возможном стимулирующем моторику действии в отношении дистальной части кишечника.

(XII) Основные действия в отношении иммунной системы кишечника мышей осуществляются *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 в подвздошной кишке.

Поскольку кишечная микробиота и серотонинергический путь ассоциируются с общим кишечным гомеостазом, иммунный ответ и проницаемость кишечника также оценивали путем осуществления нацеленного анализа RT-qPCR генов различных цитокинов, циклооксигеназы 2 (COX-2) и зонулина. Аналогично анализу экспрессии генов серотонинергического метаболизма обнаружено, что штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 модулирует транскрипцию генов иммунной системы в большей степени по сравнению с *L. helveticus* MIMLh5. Фактически, введение *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 вызывало экспрессию нескольких генов, вовлеченных во врожденный иммунитет, особенно в подвздошной кишке. В частности, IL-10 подставлял собой наиболее увеличенным геном, с относительным FOI 4,7 ($p < 0,01$) в подвздошной кишке. Также обнаружена значительная индукция IL-10 в слепой кишке (FOI=2,2; $p < 0,01$) и также обнаружена тенденция увеличения в толстой кишке (FOI=2,5; $p = 0,095$) (Фиг. 10; Фиг. 11a, 11b, 11c). Кроме того, в подвздошной кишке мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 при помощи желудочного зонда, обнаружено увеличение экспрессии генов, кодирующих iNOS (FOI=2,3; $p < 0,01$), IL-1 β (FOI=2,2; $p < 0,01$) и COX-2 (FOI=1,9; $p < 0,01$), тогда как умеренная, но значимая индукция TNF- α (FOI=1,7; $p < 0,05$) и IL-6 (FOI=1,6; $p < 0,05$) обнаружена в подвздошной кишке. В толстой кишке единственное значимое различие в экспрессии генов представляло собой уменьшение COX-2 (FOI=0,4; $p < 0,05$). Наконец, ген зонулина модулировался исключительно в

слепой кишке, где его экспрессия уменьшалась у мышей, обработанных *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 (FOI=0.3; $p<0.01$) и *L. helveticus* MIMLh5 (FOI=0,2; $p<0,01$) (Фиг. 10; Фиг. 11b).

В общем, эти результаты демонстрируют то, что введение *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 влияло на экспрессию различных генов, вовлеченных в иммунные ответы в кишечнике мышей и, в частности, в подвздошной кишке, тогда как *L. helveticus* MIMLh5 оказывал исключительно ограниченное действие. В частности, штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 вызывал экспрессию регуляторного цитокина IL-10 в подвздошной кишке и уменьшал циклооксигеназу (COX-2) в толстой кишке, свидетельствуя о том, что эта бактерия потенциально может осуществлять противовоспалительную/регуляторную активность в кишечнике.

(XIII) Оценка *in vitro* способности штамма *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 уменьшать высвобождение IL-8 (провоспалительный маркер).

В интересующем тесте *in vitro* способность бактериального штамма в соответствии с изобретением (*B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708) модулировать воспалительный ответ в кишечных клеточных линиях (HT-29) в базовых условиях и в условиях воспаления оценивали путем регистрации изменения уровней интерлейкина-8 (кратко IL-8; провоспалительный цитокин).

Результаты (Фиг. 12 и 13) демонстрируют положительную тенденцию к понижающей регуляции в высвобождении IL-8 кишечными клеточными линиями после обработки штаммом в соответствии с изобретением (*B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708) в состоянии воспаления.

Способ проведения тестирования *in vitro*:

Кратко: после 2 часов воздействия на клеточную линию HT-29 пробиотического бактериального штамма в соответствии с изобретением (*B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708) пробиотический штамм удаляли и клеточную линию помещали в свежую культуральную среду и инкубировали в течение еще 24 часов. Затем осуществляли количественное определение IL-8 в супернатанте клеточной линии. Тест осуществляли в базовых условиях и в воспалительных условиях (воспалительный стимул осуществляется путем воздействия при помощи *Salmonella*).

Тестирование в базовых условиях:

Линия HT-29 представляет собой эукариотическую клеточную линию, полученную из аденокарциномы толстой кишки. Клеточную линию выращивали до

достижения конфлюэнтного монослоя в среде DMEM *High Glucose* (Среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко с высоким содержанием глюкозы) + 10% инактивированная фетальная бычья сыворотка, 2 mM L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицин при 37°C в присутствии 5% CO₂ в соответствующем инкубаторе. Монослой трипсинизировали, клетки подсчитывали при помощи гемоцитометра, и 1 мл клеточной суспензии разбавляли до концентрации $2,5 \times 10^5$ клеток/мл засеивали в 24-луночный планшет и инкубировали в течение приблизительно 48 часов до достижения конфлюэнтности. После достижения конфлюэнтности клетки промывали в HBSS (сбалансированном солевом растворе Хэнка) и оставляли в среде DMEM без антибиотика и FBS в течение 2 часов. К концу этого периода клетки приводили в контакт с пробиотическим штаммом (MOI 1:100). В конце периода совместной инкубации клетки дважды промывали HBSS и оставляли еще на 24 часа в DMEM без FBS. После этой дополнительной инкубации клеточный супернатант отбирали, центрифугировали и использовали для последующего количественного определения IL-8 при помощи набора ELISA (твёрдофазный иммуноферментный анализ).

Тестирование в условиях воспаления:

Клетки HT-29 высевали, как описано в предшествующем абзаце (тестирование в базовых условиях) и после достижения конфлюэнтности их дважды промывали HBSS и оставляли на 2 часа при 37°C в среде без FBS и без антибиотика. После инкубации в течение 2 часов условия воспаления вызывали путем стимулирования клеток HT-29 в течение 2 часов патогенным штаммом *Salmonella enterica* Abony NCTC6017. Клетки затем дважды промывали HBSS и инкубировали вместе с пробиотическим штаммом (MOI 1:100). В конце периода совместной инкубации клетки дважды промывали HBSS и оставляли еще на 24 часа в DMEM без FBS. После этой дополнительной инкубации клеточный супернатант отбирали, центрифугировали и использовали для последующего количественного определения IL-8 при помощи набора ELISA.

Материал, используемый в тесте *in vitro* и сокращения, использованные на Фиг. 12-13:

- Отрицательный контроль (C-): HT-29 + DMEM
- Положительный контроль (C+): HT-29 + *Salmonella enterica* Abony NCTC6017
- Пробиотический штамм (Bb): -29 + *B. bifidum* MIMBb23SG DSM 32708

Обсуждение результатов

Результаты, приведенные в экспериментальной части настоящего изобретения

дают возможность для понимания механизмов, которые придают благоприятные свойства человеческому кишечному микроорганизму *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708. Бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 влияет на состояние здоровья хозяина при помощи различных механизмов, которые могут быть разделены на два основных класса: (1) взаимодействие в кишечной микробной экологией и (2) модулирование метаболизма в слизистой оболочке кишечника хозяина, особенно иммуномодулирование. В настоящем исследовании оба аспекта оценивали с использованием мышинной модели.

На исходной стадии этого исследования *in vivo* анализировали влияние введения *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 в отношении микробиоты трех отличающихся областей кишечника. Как бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, так и контрольный штамм *L. helveticus* MIMLh5 значительно влияли на микробиоту трех областей кишечника оцениваемого субъекта как в отношении состава, так и общей бактериальной нагрузки. В частности, обнаружено, что концентрация бактериальных клеток в подвздошной кишке была значительно ниже у мышей, обработанных пробиотиком, по сравнению с контролями. Количество бактериальных клеток в тонком кишечнике должно постоянно контролироваться хозяином, и такая их интенсивная экспансия вызывает потенциально вредные последствия, которые в общем называются как синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO). Недавний метаанализ 18 клинических исследований выявил, что пробиотическая интеграция может быть эффективной для лечения SIBO, уменьшая продукцию H₂ и боль в области живота. Таким образом, можно поддерживать бактериальную концентрацию в тонком кишечнике путем приема пробиотиков вероятно вследствие прямого ингибирования бактериальной пролиферации и/или, альтернативно, вследствие стимулирования моторики тонкой кишки. Не отказываясь от первой гипотезы, приведенные здесь данные представляют элементы, подтверждающие последнее, в частности, для *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708. Исходно обнаружено, что помимо уменьшения в подвздошной кишке общая бактериальная нагрузка у мышей, обработанных этими бактериями при помощи желудочного зонда, была больше в дистальных областях кишечника, в частности в группе мышей, обработанных *L. helveticus* MIMLh5. Кроме того, несколько таксономических единиц, количество которых значительно уменьшено в подвздошной кишке, значительно увеличиваются в количестве в слепой кишке и в толстой кишке. Наконец, и что более важно, обнаружено модулирование экспрессии

серотонинергического гена в направлении большей моторики в подвздошной кишке. В частности, ежесуточное введение *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 в течение пяти суток вызывало (1) значительную экспрессию гена триптофангидроксилазы-1, TPH1, который представляет собой лимитирующий фермент в биосинтезе серотонина, и (2) подавление гена, кодирующего обратный захват переносчика серотонина SERT, таким образом, потенциально вызывая более высокую доступность серотонина в подвздошной кишке и, таким образом, усиление перистальтики.

Публикация книги “The second Brain” (Gershon, 1998) привела к гипотезе о том, что помимо иммунной системы, микробиоты и барьера слизистой оболочки, лучшее понимание механизмов взаимодействия между исследуемым штаммом, используемым для лечения СРК, и хозяином может быть достигнуто, принимая во внимание нервную систему кишечника (ENS) и, в частности, серотонинергический метаболизм. Нервная система кишечника (ENS) определяется как независимый нейроэндокринный орган, который управляется гормоном и серотониновым нейромедиатором (5-гидрокситриптамин; 5-НТ).

Таким образом, настоящее исследование было проведено для проверки этой гипотезы, сбора данных, подтверждающих эту гипотезу о том, что взаимодействие между *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 и хозяином также в значительной степени опосредовано его способностью модулировать метаболизм 5-НТ, обеспечивая объяснение для эффективности этой бактерии в лечении функциональных кишечных расстройств, таких как СРК.

Подвздошная кишка

		Среднее	
OTU nr.	Таксономия	Log2 кратности изменения	padj
365385	p_Actinobacteria;c_Actinobacteria;o_Bifidobacteriales;f_Bifidobacteriaceae;g_Bifidobacterium;s_bifidum	2.32	6.33E-03
169047	p_Actinobacteria;c_Coriobacteriia;o_Coriobacteriales;f_Coriobacteriaceae;g_Adlercreutzia;s_	-3.77	5.22E-04
276151	p_Actinobacteria;c_Coriobacteriia;o_Coriobacteriales;f_Coriobacteriaceae;g_Adlercreutzia;s_	-2.51	5.38E-03
631764	p_Actinobacteria;c_Coriobacteriia;o_Coriobacteriales;f_Coriobacteriaceae;g_Adlercreutzia;s_	-2.55	5.52E-03
315485	p_Actinobacteria;c_Coriobacteriia;o_Coriobacteriales;f_Coriobacteriaceae;g_Adlercreutzia;s_	-2.49	8.90E-03
193279	p_Actinobacteria;c_Coriobacteriia;o_Coriobacteriales;f_Coriobacteriaceae;g_Adlercreutzia;s_	-2.23	1.30E-02
275974	p_Actinobacteria;c_Coriobacteriia;o_Coriobacteriales;f_Coriobacteriaceae;g_Adlercreutzia;s_	-2.04	2.37E-02
339905	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	7.66E-08	
348038	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	4.34	4.88E-06
356226	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	4.44	7.77E-06
801280	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_		1.17E-05
430194	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_		1.17E-05
277120	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_		1.81E-05
233557	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_		2.76E-05
416078	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	4.29	5.00E-05
188410	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	4.57	7.60E-05
423455	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-4.17	1.97E-04
320169	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.79	1.97E-04
263111	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.59	1.97E-04
175706	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-4.14	2.42E-04
331043	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.73	2.80E-04
338258	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.31	5.84E-04
228730	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.76	6.56E-04
261350	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.57	7.21E-04
191568	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.55	7.21E-04
196395	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.48	7.21E-04
184381	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.29	7.98E-04
353012	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.96	9.65E-04
264657	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.26	1.98E-03
263479	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.01	1.98E-03
196578	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.90	2.60E-03
353453	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-3.03	3.43E-03
345126	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.81	4.90E-03
389292	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.69	5.36E-03
334040	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.62	5.44E-03
3231096	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.64	7.02E-03
342962	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.72	8.15E-03
258485	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.59	8.20E-03
268680	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.37	8.20E-03
192494	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.59	9.67E-03
188427	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.14	1.45E-02
264734	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.07	2.14E-02
182849	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-2.04	2.22E-02
313498	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-1.89	2.68E-02
331772	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-1.97	4.09E-02
372388	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_	-1.98	4.77E-02
340794	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Ruminococcus;s_	3.32	1.68E-03
463794	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-3.06	1.25E-04
182758	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.83	6.97E-04
452823	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.82	1.20E-03
333178	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.64	1.98E-03
242917	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.71	4.06E-03
588197	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.98	4.46E-03
329402	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.66	5.61E-03
259111	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.18	1.04E-02
851794	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.38	1.33E-02
190641	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.46	1.48E-02
259372	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.13	1.67E-02
322250	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-2.21	2.20E-02
164664	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-1.91	3.46E-02
3946926	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-1.88	3.57E-02
350242	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-1.79	3.63E-02
582854	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-1.85	4.41E-02
342787	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-1.73	4.43E-02
107233	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_	-1.66	4.43E-02
411496	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_reuteri	-3.22	2.29E-03
433676	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_reuteri	-2.92	7.42E-03
356144	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_reuteri	-2.82	8.90E-03
343431	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_reuteri	-2.13	1.99E-02
348336	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s_	-4.16	1.93E-04
342786	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s_	-3.07	3.57E-03
4402077	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s_	-2.71	5.36E-03
169845	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s_	-2.65	8.15E-03
323526	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_s_		5.09E-05
398697	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_Clostridium;s_perfringens	-3.98	3.65E-04
555945	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_SMB53;s_	-3.01	3.12E-03
340189	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s_	-3.70	7.45E-04
330116	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_[Ruminococcus];s_gnavus		3.12E-05
383971	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_[Ruminococcus];s_gnavus	-4.13	1.83E-04
295075	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_[Ruminococcus];s_gnavus	-3.40	1.07E-03
278931	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_Dorea;s_	-2.48	1.08E-02
276478	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Peptostreptococcaceae;g_s_	-3.06	3.82E-03
791229	p_Protobacteria;c_Gammaproteobacteria;o_Enterobacteriales;f_Enterobacteriaceae;g_s_	2.84	1.76E-03
768553	p_Protobacteria;c_Gammaproteobacteria;o_Enterobacteriales;f_Enterobacteriaceae;g_Proteus;s_	-3.85	7.21E-04
4440970	p_TM7;c_TM7-3;c_CW040;f_F16;g_s_	-2.27	1.38E-02

min max -7 +4

Таблица 3А

Слепая кишка

OTU nr.	Таксономия	Среднее	
		Log2 кратности изменения	padj
365385	<i>p_Actinobacteria;o_Actinobacteria;o_Bifidobacteriales;f_Bifidobacteriaceae;g_Bifidobacterium;s_bifidum</i>		2.22E-41
275974	<i>p_Actinobacteria;o_Coriobacteriales;o_Coriobacteriales;f_Coriobacteriaceae;g_Adlercreutzia;s</i>	1.55	4.72E-02
355746	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	5.32	1.45E-30
331772	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.89	2.05E-18
421792	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	5.51	1.83E-17
215214	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	5.43	3.33E-15
339549	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.32	5.74E-15
206790	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.98	1.49E-13
276218	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	5.69	1.49E-13
210685	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.58	9.42E-13
264298	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	5.07	9.85E-13
217100	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.80	1.39E-12
195919	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.68	1.43E-12
215495	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.21	2.10E-12
330772	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.76	1.80E-11
275339	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.65	2.70E-10
341913	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.08	7.98E-10
2212505	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.94	5.52E-09
191789	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.27	1.31E-08
189730	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	4.22	2.63E-08
343853	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.74	3.32E-08
233435	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.65	3.40E-08
389282	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.19	5.84E-08
203605	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.85	3.94E-07
198644	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.90	3.99E-07
174587	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.70	5.14E-07
346870	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.84	8.52E-07
247715	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.45	1.47E-06
194048	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.80	4.07E-06
210383	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.39	1.37E-05
379505	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.62	1.67E-05
416078	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.43	7.71E-05
264734	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.00	7.71E-05
204171	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.19	1.47E-04
270158	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.32	2.17E-04
191749	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.97	2.47E-04
208409	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.37	2.47E-04
175080	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.01	2.87E-04
209408	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.00	2.93E-04
215897	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	3.00	5.31E-04
348088	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.80	2.16E-03
304408	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.68	2.16E-03
192494	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.97	3.25E-03
204088	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.48	3.96E-03
177269	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.46	4.16E-03
320189	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.77	4.21E-03
372368	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.78	7.99E-03
338258	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.80	8.49E-03
316629	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.20	8.49E-03
205991	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.30	8.49E-03
326095	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.74	8.49E-03
216495	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.93	9.19E-03
206817	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.23	1.07E-02
174754	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	2.15	1.20E-02
211494	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.72	1.89E-02
269726	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.79	1.99E-02
352789	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.86	1.99E-02
801260	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.99	2.85E-02
175458	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s</i>	1.40	4.42E-02
301344	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_g_s</i>	-1.93	1.70E-02
270391	<i>p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Rikenellaceae;g_s</i>	-1.87	2.47E-04
214919	<i>p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Turcibacteriales;f_Turcibacteraceae;g_Turcibacter;s</i>	2.34	2.87E-02
353657	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	3.38	9.33E-04
185334	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	3.13	3.11E-03
348398	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.83	4.16E-03
276312	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	3.17	6.02E-03
831409	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.57	7.46E-03
329712	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.81	7.67E-03
351593	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.86	9.19E-03
432444	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.35	1.28E-02

390820	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.55	1.34E-02
188697	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.40	1.89E-02
298723	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.49	1.97E-02
272516	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.09	1.99E-02
675863	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.61	2.87E-02
180671	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.32	3.24E-02
229562	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.23	3.29E-02
352049	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	2.57	3.60E-02
176172	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	1.85	3.73E-02
184584	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>	1.80	4.61E-02
178738	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_s</i>	1.69	4.61E-02
555945	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_SMB53;s</i>	2.63	8.86E-03
514888	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_SMB53;s</i>	2.22	1.40E-02
345709	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s</i>	2.45	1.57E-02
260752	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s</i>	1.68	3.99E-02
194858	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_[Ruminococcus];s_gnavus</i>	2.23	8.03E-03
267298	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_[Ruminococcus];s_gnavus</i>	2.33	1.57E-02
266726	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_Coprococcus;s</i>	2.52	5.33E-03
276478	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Peptostreptococcaceae;g_s</i>	2.54	1.36E-02
4439489	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s</i>	2.41	6.24E-04
637859	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s</i>	2.74	4.07E-03
262258	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s</i>	2.63	7.46E-03
583134	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s</i>	2.23	1.46E-02
4338227	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s</i>	2.05	1.99E-02
171396	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s</i>	2.06	3.02E-02
443620	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s</i>	2.70	2.93E-04
1569569	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s</i>	2.30	1.57E-02
270303	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s</i>	1.66	3.24E-02
327900	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Ruminococcus;s</i>	2.23	3.29E-02
262101	<i>p_Firmicutes;c_Erysipelotrichi;o_Erysipelotrichales;f_Erysipelotrichaceae;g_Altobaculum;s</i>	4.29	5.59E-06
4365109	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>		3.73E-03
199532	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s</i>		9.51E-03
2120784	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s</i>		2.65E-03
339791	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_Coprococcus;s</i>		6.37E-03
232283	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_Coprococcus;s</i>	-1.97	2.28E-02
323403	<i>p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s</i>		3.34E-03
437137	<i>p_Proteobacteria;c_Betaproteobacteria;o_Burkholderiales;f_Alicigenaceae;g_Sutterella;s</i>	2.15	5.41E-03
593043	<i>p_Verrucomicrobia;c_Verrucomicrobiae;o_Verrucomicrobiales;f_Verrucomicrobiaceae;g_Akkermansia;s_muciniphila</i>	2.51	1.59E-02
363731	<i>p_Verrucomicrobia;c_Verrucomicrobiae;o_Verrucomicrobiales;f_Verrucomicrobiaceae;g_Akkermansia;s_muciniphila</i>	2.61	2.54E-02

min max -4 +10

Таблица 3В

Толстая кишка

OTU nr. Таксономия	Среднее		Log2 кратности изменения	padj
	рвс	ММВБЗвг		
365385 p_Actinobacteria; o_Actinobacteria; o_Bifidobacteriales; f_Bifidobacteriaceae; g_Bifidobacterium; s_bifidum				5.39E-47
421792 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			5.31	3.22E-14
331772 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			5.25	8.25E-14
215214 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			5.36	9.07E-13
276218 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			5.55	1.13E-11
339549 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.35	1.70E-11
355746 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.38	1.21E-10
210665 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.60	1.54E-10
233435 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.85	2.03E-10
343853 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.91	5.95E-10
2212505 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.39	3.27E-09
217100 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.72	5.81E-09
330772 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.72	7.25E-09
341913 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.72	4.47E-08
215495 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.21	6.35E-08
206790 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.72	6.38E-08
275339 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.85	1.88E-07
346670 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.00	2.38E-07
264298 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.26	4.50E-07
326095 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.59	2.05E-06
195919 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.79	2.05E-06
174537 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			4.08	2.05E-06
264734 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.93	7.51E-06
189730 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.53	1.80E-06
191789 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.59	2.55E-06
389252 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.76	7.82E-05
247715 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.06	8.91E-05
203605 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.69	1.58E-04
198644 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.68	2.47E-04
194048 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.31	5.51E-04
379505 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.05	9.20E-04
210393 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.91	9.30E-04
209408 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.78	1.82E-03
318629 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.83	1.96E-03
352789 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.20	3.38E-03
215897 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.61	3.36E-03
270158 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			3.06	6.72E-03
177269 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.51	7.76E-03
269726 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.31	8.91E-03
189778 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.50	8.97E-03
191749 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.64	1.21E-02
204171 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.32	1.84E-02
416078 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			1.91	2.21E-02
338258 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.00	2.77E-02
304408 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.11	3.10E-02
216495 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			1.92	3.18E-02
204088 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.02	3.18E-02
206817 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			2.09	3.30E-02
349175 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			1.69	3.79E-02
206456 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			1.70	4.11E-02
3013444 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			-2.32	9.15E-04
175706 p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_S24-7; g_ ;s_			-1.97	8.17E-03
318320 p_Firmicutes; c_Bacilli; o_Lactobacillales; f_Lactobacillaceae; g_Lactobacillus; s_			1.68	3.01E-02
277512 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_ ;g_ ;s_			2.85	1.01E-02
264499 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_ ;g_ ;s_			2.14	3.16E-02
195691 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Lachnospiraceae; g_ ;s_			3.65	3.20E-04
450047 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Lachnospiraceae; g_ ;s_			2.06	4.58E-02
441494 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Ruminococcaceae; g_ ;s_			2.84	5.07E-04
163153 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Ruminococcaceae; g_Oscillospira; s_			2.20	1.50E-02
262101 p_Firmicutes; c_Erysipelotrichi; o_Erysipelotrichales; f_Erysipelotrichaceae; g_Allobaculum; s_			5.15	1.09E-08
4365109 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_ ;g_ ;s_				2.17E-03
4402077 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_ ;g_ ;s_				8.15E-03
310748 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_ ;g_ ;s_			-2.48	2.36E-02
354957 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_ ;g_ ;s_			-2.16	3.16E-02
313724 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_ ;g_ ;s_			-2.10	3.84E-02
332854 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_ ;g_ ;s_			-1.98	4.58E-02
2120784 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Lachnospiraceae; g_ ;s_				4.81E-03
323154 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Lachnospiraceae; g_ ;s_			-2.34	2.64E-02
295075 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Lachnospiraceae; g_Ruminococcus; s_gnavus				4.24E-03
339791 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Lachnospiraceae; g_Coproccoccus; s_				1.13E-02
232283 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Lachnospiraceae; g_Coproccoccus; s_			-2.27	3.64E-02
193139 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Ruminococcaceae; g_ ;s_				1.13E-02
328609 p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Ruminococcaceae; g_ ;s_			-1.84	4.24E-02
363731 p_Verrucomicrobia; c_Verrucomicrobia; o_Verrucomicrobiales; f_Verrucomicrobiaceae; g_Akkermansia; s_muciniphila			2.64	3.68E-02

min max -4 +11

Таблица 3С

Подвздошная кишка

OTU nr.	Таксономия	Среднее		Log2 кратности изменения	padj
		PBS	UH		
276151	p_Actinobacteria;c_Coribacteria;o_Coribacteriales;f_Coribacteriaceae;g_Adlercreutzia;s			-2.42	1.72E-02
228601	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Bacteroidaceae;g_Bacteroides;s			3.14	5.14E-03
188427	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.06	3.62E-02
263479	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.16	4.83E-02
266860	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.27	2.55E-02
3231096	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.40	2.77E-02
263111	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.35	2.55E-02
348038	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.37	3.62E-02
353453	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.43	4.16E-02
264657	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.55	2.50E-02
430194	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.44	2.09E-02
184381	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	2.04E-02
356226	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	1.98E-02
261350	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	1.72E-02
334040	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	1.08E-02
277120	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	2.50E-02
188410	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	1.89E-02
353012	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	2.55E-02
331043	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	3.81E-03
342982	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	5.14E-03
423455	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	5.14E-03
175706	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	5.14E-03
339905	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	3.81E-03
233587	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			-2.45	1.35E-03
182758	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s			-2.45	1.15E-04
333178	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s			-2.45	8.18E-04
463794	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s			-2.45	1.03E-03
259111	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s			-2.45	2.24E-03
452823	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s			-2.45	2.24E-03
164664	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s			-2.45	9.57E-03
242917	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s			-2.25	2.55E-02
807795	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_helveticus			4.49	NA



Таблица 4А

Слепая кишка

OTU nr.	Таксономия	Среднее		Log2 кратности изменения	padj
		PBS	UH		
178735	p_Actinobacteria;c_Coribacteria;o_Coribacteriales;f_Coribacteriaceae;g_Adlercreutzia;s			1.63	2.33E-03
275974	p_Actinobacteria;c_Coribacteria;o_Coribacteriales;f_Coribacteriaceae;g_Adlercreutzia;s			1.40	3.19E-02
583117	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Bacteroidaceae;g_Bacteroides;s			1.97	1.03E-04
4378740	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Prevotellaceae;g_Prevotella;s			1.31	1.96E-02
276218	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			6.41	4.32E-18
355746	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			5.80	4.57E-39
195919	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			5.13	1.72E-27
208409	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			5.02	2.84E-15
191789	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.69	1.12E-15
339549	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.64	7.12E-17
2212505	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.49	1.17E-11
331772	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.36	6.49E-20
421792	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.35	3.01E-11
264298	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.29	1.76E-12
215214	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.24	8.16E-10
174587	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.18	3.92E-13
217100	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			4.18	7.56E-12
208790	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.98	4.45E-14
330772	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.72	1.19E-13
275339	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.56	2.28E-12
215495	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.53	1.86E-10
247715	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.46	6.92E-07
341913	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.39	8.64E-09
189730	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.37	1.97E-06
343853	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.34	1.46E-07
346870	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.31	1.05E-06
198644	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.30	6.92E-07
191749	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.28	5.62E-06
175080	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.25	1.69E-05
210665	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.20	4.77E-07
210383	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.16	2.75E-05
233435	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.11	6.92E-07
384555	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			3.09	6.79E-06
389282	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s			2.95	8.00E-10

203605	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.88	8.21E-06
194048	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.66	6.48E-04
264734	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.59	2.28E-05
208280	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.45	2.07E-03
326095	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.44	9.10E-03
316629	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.39	2.00E-03
204171	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.35	7.09E-03
177435	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.25	1.11E-02
215897	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.20	1.28E-02
352789	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.19	4.52E-04
177269	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.17	8.13E-03
372368	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.14	2.35E-05
801260	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.10	4.87E-04
269673	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.03	2.33E-03
209446	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	2.02	1.55E-02
416078	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.91	1.10E-04
174754	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.89	1.32E-02
338258	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.88	8.92E-04
427241	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.87	1.98E-02
211494	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.85	4.61E-04
192494	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.82	1.56E-03
206456	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.81	1.22E-04
269726	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.78	3.21E-03
216495	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.75	8.12E-03
174791	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.71	4.48E-02
320169	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.71	1.65E-03
348088	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.70	3.43E-04
349175	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.65	9.09E-03
398255	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.63	8.12E-03
263479	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.43	3.34E-02
319525	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.37	3.31E-02
196385	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.25	1.92E-02
182849	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	1.12	3.19E-02
175706	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	-1.21	4.48E-02
188410	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s	-1.43	1.37E-02
3013444	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_g_s	-1.78	2.76E-03
381666	p_Cyanobacteria;c_4C0d-2;o_YS2;f_g_s	2.34	8.76E-03
813944	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	8.62	7.65E-38
549991	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	7.95	1.62E-31
538223	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	7.83	2.36E-33
302975	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	6.78	4.08E-23
146935	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	5.90	1.41E-16
589114	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	4.80	3.01E-11
255367	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	4.61	3.79E-10
806179	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	4.61	3.59E-10
584571	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	4.46	6.64E-09
456393	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.81	5.60E-07
749329	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.75	5.91E-07
809106	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.49	7.59E-06
821597	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.46	7.59E-06
819507	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.25	1.01E-04
851794	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.25	1.42E-07
586093	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.18	6.16E-05
463361	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.14	1.32E-04
823948	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.10	7.53E-05
131702	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.01	1.59E-04
537734	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	2.75	8.63E-04
137580	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	2.40	4.53E-03
4321285	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	2.04	2.24E-02
807795	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_helveticus	9.41	1.97E-109
214919	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Turicibacteriales;f_Turicibacteraceae;g_Turicibacter;s	2.82	1.57E-03
276305	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	6.13	7.12E-17
330460	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	4.86	8.01E-09
675863	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	4.55	5.62E-09
276770	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	4.30	1.36E-06
354501	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.86	6.52E-06
353857	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.80	7.18E-06
185334	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.52	5.49E-06
352049	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.35	2.29E-05
275139	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.26	2.02E-06
277068	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.23	3.61E-06
833816	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.18	2.34E-04
4383135	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.12	5.88E-05
354032	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.05	9.35E-05
272080	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.88	8.63E-04
229562	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.87	3.35E-03
351593	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.80	1.57E-03
324865	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.71	3.21E-03
276674	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.66	5.53E-04
275180	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.60	4.53E-03
199215	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.56	8.82E-05
340706	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.49	8.25E-04
329712	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.48	7.48E-05
830189	p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.30	1.66E-02

354662 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.30	2.64E-03
4480555 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.23	5.40E-03
610842 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.19	1.29E-02
194787 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.07	1.87E-02
269035 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.05	2.20E-03
831409 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.04	1.74E-02
1107461 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.02	2.16E-02
460611 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.90	1.38E-02
352612 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.89	1.24E-02
390820 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.83	4.27E-02
2883968 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.81	3.64E-02
273479 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.81	3.19E-02
1107674 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.76	2.60E-02
183211 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.68	3.75E-02
50208 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.57	2.67E-02
314810 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.57	1.30E-02
298408 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.54	3.24E-02
309249 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.52	4.02E-02
197790 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.51	3.19E-02
339886 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.50	1.53E-02
173739 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	1.46	3.15E-02
178738 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_s	1.76	1.24E-02
261084 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_s	1.56	3.92E-02
581463 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_Clostridium;s	1.64	4.42E-02
555945 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_SMB53;s	2.34	5.25E-03
514988 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Clostridiaceae;g_SMB53;s	1.75	2.75E-02
265018 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	3.89	5.35E-05
838200 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	3.75	9.92E-07
4471525 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	3.19	7.48E-05
450047 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	2.57	3.44E-03
305177 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	2.43	5.88E-03
310760 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	2.16	5.50E-04
351881 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	2.14	3.30E-03
4440360 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	2.13	1.57E-02
345709 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	1.87	2.01E-02
268538 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	1.53	4.71E-02
658370 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	1.40	4.73E-02
269657 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	1.29	4.14E-02
267298 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_Ruminococcus;s_gnavus	2.83	1.03E-04
1107057 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_Coprococcus;s	3.45	2.01E-06
276478 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Peptostreptococcaceae;g_s	2.32	5.45E-03
227622 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	2.78	1.82E-04
171396 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	2.73	1.10E-04
176582 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	2.21	1.17E-03
4338227 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	2.18	5.28E-03
331737 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	2.12	3.67E-03
1111350 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	2.12	3.34E-03
583134 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	1.92	1.58E-02
321960 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	1.81	3.19E-02
278901 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	1.68	3.34E-02
336891 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	1.55	3.64E-02
443620 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	2.68	8.55E-06
1569569 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	2.09	8.76E-03
327808 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	1.67	1.83E-03
330333 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	1.39	4.73E-02
350404 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	1.34	1.87E-02
329790 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	1.26	4.21E-02
408513 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	1.23	2.21E-02
827592 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Ruminococcus;s	1.68	1.09E-02
828435 p_Firmicutes;c_Erysipelotrichi;o_Erysipelotrichales;f_Erysipelotrichaceae;g_s	1.57	8.13E-03
262101 p_Firmicutes;c_Erysipelotrichi;o_Erysipelotrichales;f_Erysipelotrichaceae;g_Allobaculum;s	3.30	8.78E-06
274016 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	-2.07	5.10E-03
1107027 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	-2.15	1.12E-02
452823 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	-2.21	4.67E-04
463794 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	-2.56	1.36E-06
259111 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	-2.65	3.57E-04
182758 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	-2.70	6.34E-06
333178 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	-2.72	5.70E-07
164664 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	-2.80	2.05E-04
354957 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-1.41	3.44E-02
353923 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-1.49	1.29E-02
336276 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-1.63	4.20E-02
330064 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-1.83	3.44E-02
335267 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-1.84	1.24E-02
310748 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.14	3.02E-02
665703 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.26	2.77E-02
1844565 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.31	4.77E-03
797021 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.32	1.27E-02
331117 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.44	6.36E-03
182079 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.49	8.12E-03
198271 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.57	1.39E-02
138338 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.58	1.83E-03
212732 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	-2.66	4.77E-03
261097 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s		1.72E-04

199532 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s_		3.37E-06
4365109 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s_		2.35E-08
258169 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s_	-1.66	1.11E-02
334619 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s_	-1.92	2.46E-02
339229 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s_	-2.92	2.03E-03
338926 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_Dorea;s_	-1.62	4.71E-02
437137 p_Proteobacteria;c_Betaproteobacteria;o_Burkholderiales;f_Alcaligenaceae;g_Sutterella;s_	3.40	1.05E-08
359809 p_Proteobacteria;c_Betaproteobacteria;o_Burkholderiales;f_Alcaligenaceae;g_Sutterella;s_	1.47	2.92E-02



Таблица 4В

Толстая кишка

OTU nr.	Таксономия	Среднее		Log2 кратности изменения	padj
		PS	LH		
3028318	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Rikenellaceae;g_s_			1.60	4.42E-02
276218	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			5.91	4.77E-13
331772	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			5.74	1.09E-16
217100	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.93	9.26E-10
215214	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.80	7.64E-12
2212505	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.61	1.77E-09
174587	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.61	7.65E-12
355746	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.57	9.01E-14
215495	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.57	6.30E-10
421792	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.56	3.44E-13
208409	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.48	9.78E-09
206790	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.42	4.88E-10
339549	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.39	6.83E-12
195919	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.27	7.64E-12
233435	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.26	3.61E-10
343853	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.24	1.93E-10
346870	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.23	1.69E-08
264298	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.17	3.37E-09
341913	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.13	9.92E-09
326095	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.05	5.15E-08
189730	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			4.00	5.28E-06
191789	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.99	5.78E-10
330772	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.89	1.50E-11
210665	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.88	4.36E-07
384555	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.75	1.56E-05
198644	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.69	2.62E-05
203605	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.56	3.48E-05
275339	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.50	1.21E-08
264734	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.35	1.67E-06
389282	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.35	6.16E-06
247715	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.32	2.19E-05
194048	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			3.26	3.05E-04
175272	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.95	4.62E-03
175646	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.92	1.14E-03
210383	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.87	4.59E-04
352789	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.85	7.80E-06
269726	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.83	4.13E-04
316629	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.82	2.23E-03
191749	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.67	1.17E-03
174805	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.64	9.94E-03
177917	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.58	8.86E-03
175080	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.51	4.75E-03
269673	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.40	2.94E-03
177269	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.38	1.24E-02
349175	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.29	3.48E-03
801260	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.16	3.33E-03
338258	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.16	6.77E-03
206456	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.16	1.89E-03
177435	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.13	2.74E-02
215897	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.10	2.83E-02
209408	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			2.01	4.04E-02
204088	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.95	3.97E-02
379505	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.95	3.99E-02
211494	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.87	1.70E-02
348088	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.83	3.73E-03
372368	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.82	4.62E-03
216495	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.67	3.51E-02
175458	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.59	4.83E-02
192494	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.58	2.56E-02
416678	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.57	8.85E-03
196385	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_S24-7;g_s_			1.21	4.79E-02
3013444	p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_g_s_				3.83E-02
381666	p_Cyanobacteria;c_4C0d-2;o_YS2;f_g_s_			2.69	2.60E-02
813944	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_			8.27	6.60E-26
549991	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_			7.97	1.69E-26
538223	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_			7.12	1.54E-28
302975	p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_			6.60	2.95E-16

146935 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	5.79	3.98E-12
589114 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	4.95	8.54E-09
806179 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	4.78	8.73E-08
584571 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	4.62	8.70E-08
255367 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	4.58	1.24E-07
456393 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.95	6.28E-06
749329 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.65	6.17E-05
809106 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.49	7.73E-05
823948 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.32	1.69E-04
819507 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.25	2.73E-04
463361 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.20	3.15E-04
821597 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	3.01	8.82E-04
537734 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	2.95	1.15E-03
586093 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	2.92	1.32E-03
851794 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	2.59	4.71E-04
131702 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s	2.29	1.70E-02
807795 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s_helveticus	8.40	1.80E-36
276305 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	4.87	9.04E-06
276770 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	4.85	1.38E-05
277068 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	4.29	1.01E-04
351593 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.57	6.69E-04
275366 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.52	1.92E-03
353657 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	3.38	1.20E-03
4480555 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.99	8.30E-03
675863 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.91	9.14E-03
833816 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.87	9.42E-03
173739 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.47	4.45E-02
273479 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.41	1.85E-02
314810 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s	2.29	3.77E-02
449353 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Dehalobacteriaceae;g_Dehalobacterium;s	2.69	9.55E-03
838200 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	3.11	7.15E-03
351881 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	2.90	2.96E-03
450047 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	2.58	1.30E-02
355822 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Lachnospiraceae;g_s	1.99	4.12E-02
336691 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	2.32	2.56E-02
1111350 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_s	1.97	3.15E-02
163153 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	3.45	1.89E-03
327808 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	2.94	9.54E-04
443620 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	2.26	3.51E-02
272188 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	2.25	2.12E-02
585073 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	2.13	4.34E-02
350404 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	2.12	3.23E-02
317633 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	2.05	3.97E-02
387615 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_Ruminococcaceae;g_Oscillospira;s	1.94	4.79E-02
262101 p_Firmicutes;c_Erysipelotrichi;o_Erysipelotrichales;f_Erysipelotrichaceae;g_Allobaculum;s	3.26	3.38E-04
164664 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s		8.90E-03
452823 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s		2.99E-03
259111 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s		5.79E-03
333178 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s		5.59E-06
463794 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s		1.53E-05
182758 p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus;s		3.21E-06
4455677 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s		2.52E-02
665703 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s		2.63E-02
4402077 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s		5.19E-03
261097 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s		2.43E-04
4365109 p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridiales;f_g_s		1.04E-05
437137 p_Proteobacteria;c_Betaproteobacteria;o_Burkholderiales;f_Aicaligenaceae;g_Sutterella;s	2.50	3.40E-03
165901 p_TM7;c_TM7-3;o_CW040;f_F16;g_s		1.97E-02



Таблица 4С

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Бактериальный штамм, относящийся к виду *Bifidobacterium bifidum*, идентифицированный как *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg = BbfIBS01, где указанный бактериальный штамм депонирован в Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ)) под идентификационным номером DSM 32708 4 декабря 2017 года Sofar S.p.A.

2. Бактериальный штамм по п. 1 для применения в качестве лекарственного средства.

3. Бактериальный штамм по п. 1 или 2 для применения в способе профилактики или лечения желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов, предпочтительно функциональных желудочно-кишечных расстройств или воспалительных желудочно-кишечных расстройств.

4. Бактериальный штамм для применения по п. 3, где указанный штамм предназначен для применения в способе профилактики и/или лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств, выбранных из: синдрома раздраженного кишечника (СРК), диспепсии, изжоги, расстройств пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), расстройств, сопровождающихся субвоспалительными состояниями, предпочтительно где указанные субвоспалительные расстройства проявляются у пожилого субъекта или у субъекта, страдающего от глютеновой болезни, либо у субъекта, страдающего от дивертикулеза.

5. Бактериальный штамм для применения по п. 3, где указанный штамм предназначен для применения в способе профилактики и/или лечения воспалительных желудочно-кишечных расстройств или симптомов, выбранных из: болезни Крона, неспецифического язвенного колита, микроскопического колита, *Helicobacter pylori*, пептической язвы или язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, глютеновой болезни, дивертикулеза и дивертикулита.

6. Композиция, содержащая:

смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из бактериального штамма *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg = BbfIBS01 DSM 32708 по п. 1,

и, возможно, указанная композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент, пригодные для применения в пищевой промышленности, или фармацевтической степени чистоты.

7. Композиция по п. 6, где указанная смесь содержит бактериальный штамм *B. bifidum* MIMBb23sg = BbfIBS01 DSM 32708 в концентрации, находящейся в диапазоне от 1×10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ) до 1×10^{12} КОЕ, предпочтительно от 1×10^7 КОЕ до 1×10^{11} КОЕ, более предпочтительно от 1×10^8 КОЕ до 1×10^{10} КОЕ относительно суточного потребления.

8. Композиция по любому из пп. 6 или 7 для применения в качестве лекарственного средства.

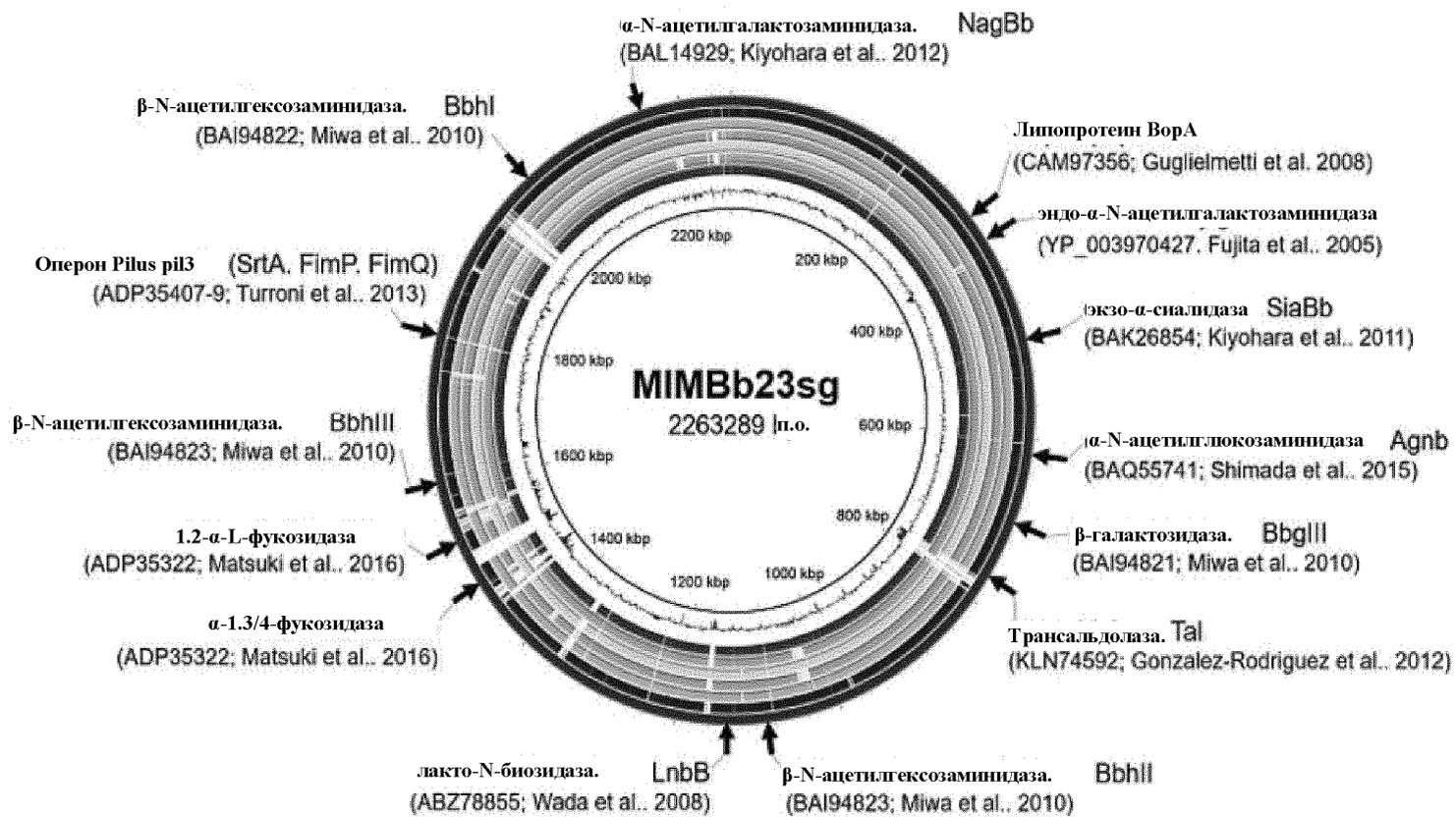
9. Композиция по любому из пп. 6 или 7 для применения в способе профилактики или лечения желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов, предпочтительно функциональных желудочно-кишечных расстройств или воспалительных желудочно-кишечных расстройств.

10. Композиция для применения по п. 9, где указанная композиция предназначена для применения в способе профилактики и/или лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств, выбранных из: синдрома раздраженного кишечника (СРК), диспепсии, изжоги, расстройств пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), расстройств, сопровождающихся субвоспалительными состояниями, у пожилого субъекта или у субъекта, страдающего от глютеновой болезни, либо при дивертикулезе.

11. Композиция для применения по п. 9, где указанная композиция предназначена для применения в способе профилактики и/или лечения воспалительных желудочно-кишечных расстройств или симптомов, выбранных из: болезни Крона, неспецифического язвенного колита, микроскопического колита, *Helicobacter pylori*, пептической язвы или язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, глютеновой болезни, дивертикулеза и дивертикулита.

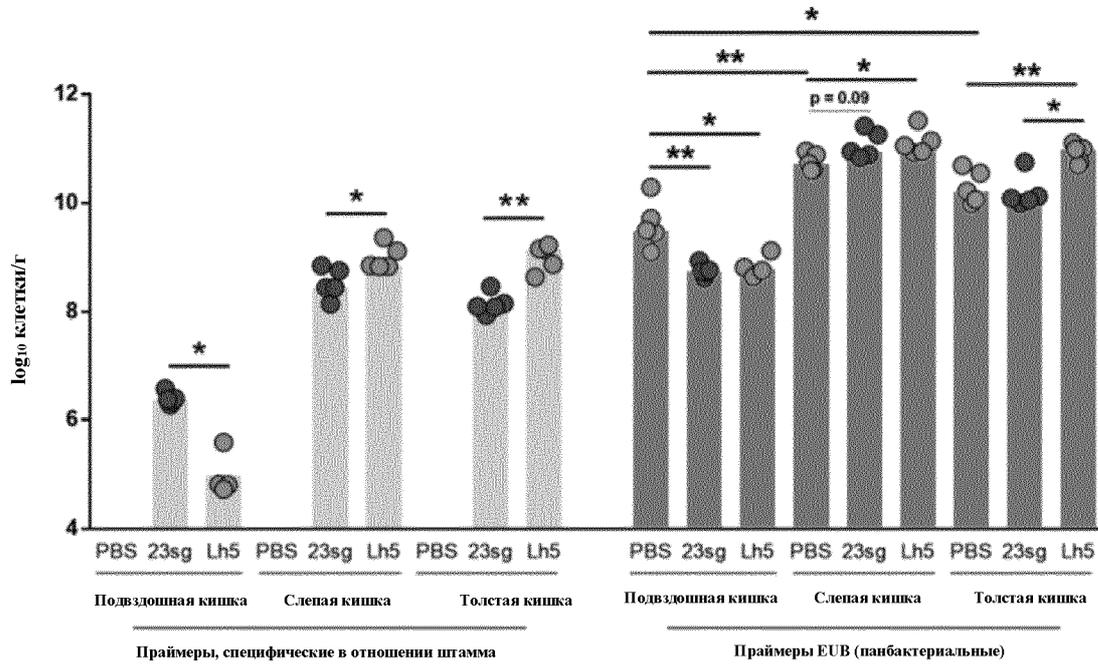
12. Бактериальный штамм для применения по п. 2 или, альтернативно, композиция для применения по п. 8, где указанный бактериальный штамм или указанная композиция предназначены для применения в способе профилактики и/или лечения тревоги и/или депрессии либо родственных симптомов.

Фиг. 1

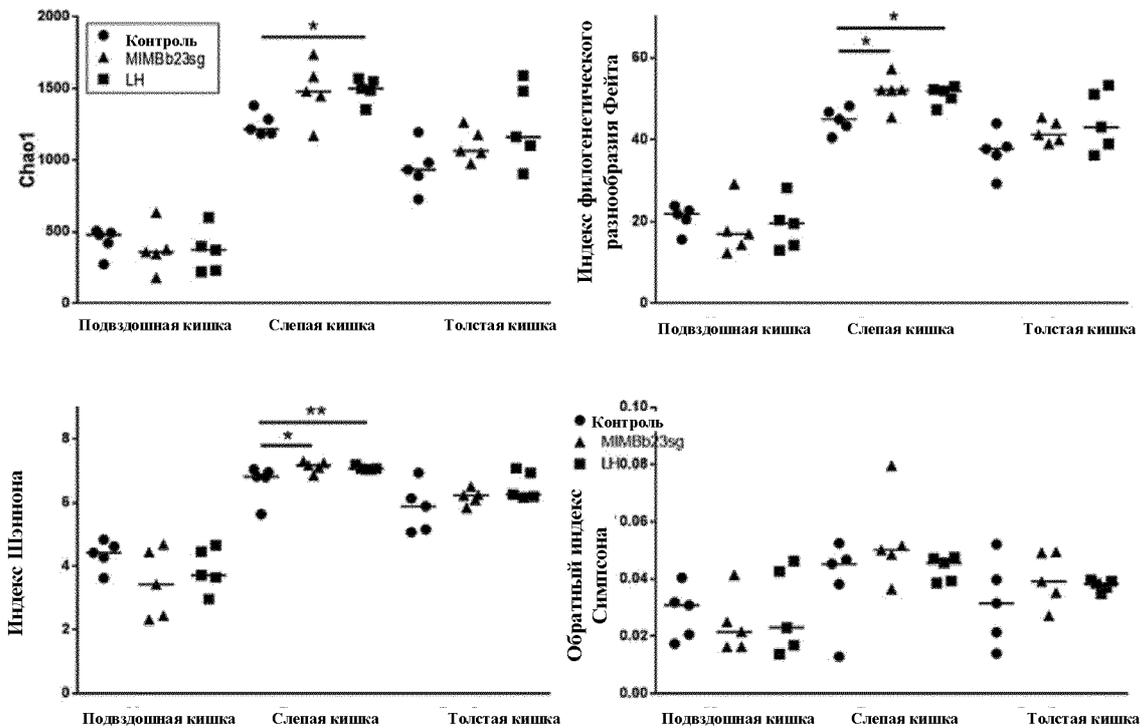


1
Бактериальный штамм *Vifidobacterium vifidum*,
содержащие его композиции и их применения

2 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения

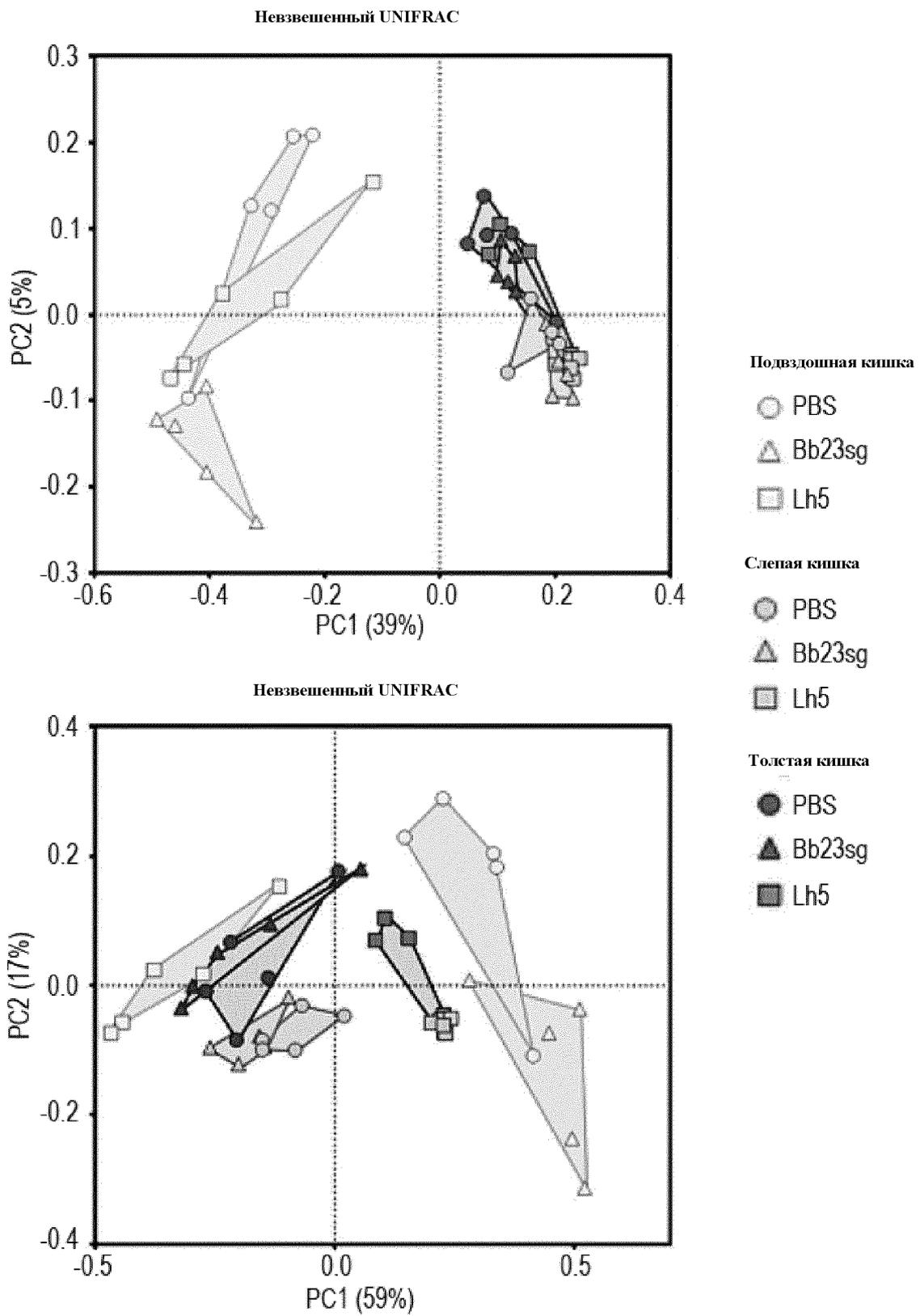


Фиг. 2



Фиг. 3

3 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения

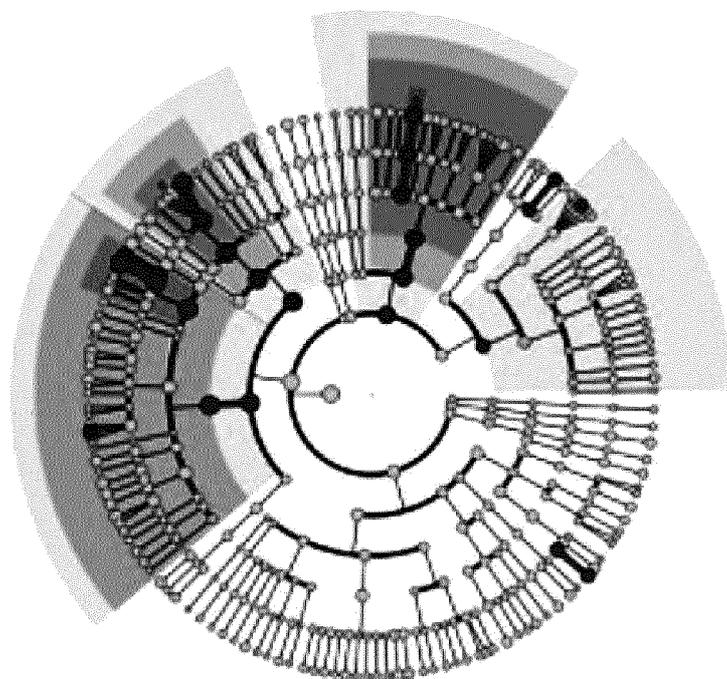


Фиг. 4

4 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения

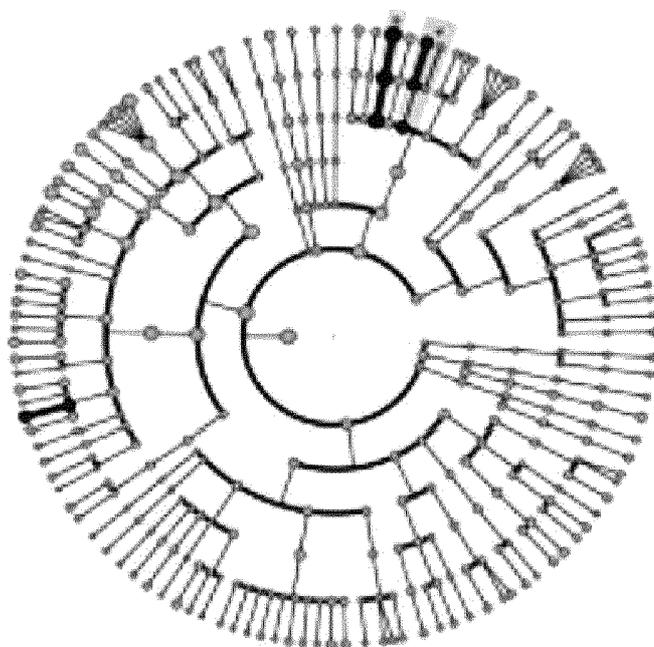
Подвздошная кишка

■ PBS сравн. с ■ *B. bifidum* MIMBb23sg



- a: Actinobacteria
- b: S24_7
- c: Bacteroidales
- d: Bacteroidia
- e: Lactobacillaceae
- f: Lactobacillales
- g: Bacilli
- h: Clostridiaceae
- i: Clostridiales
- j: Clostridia

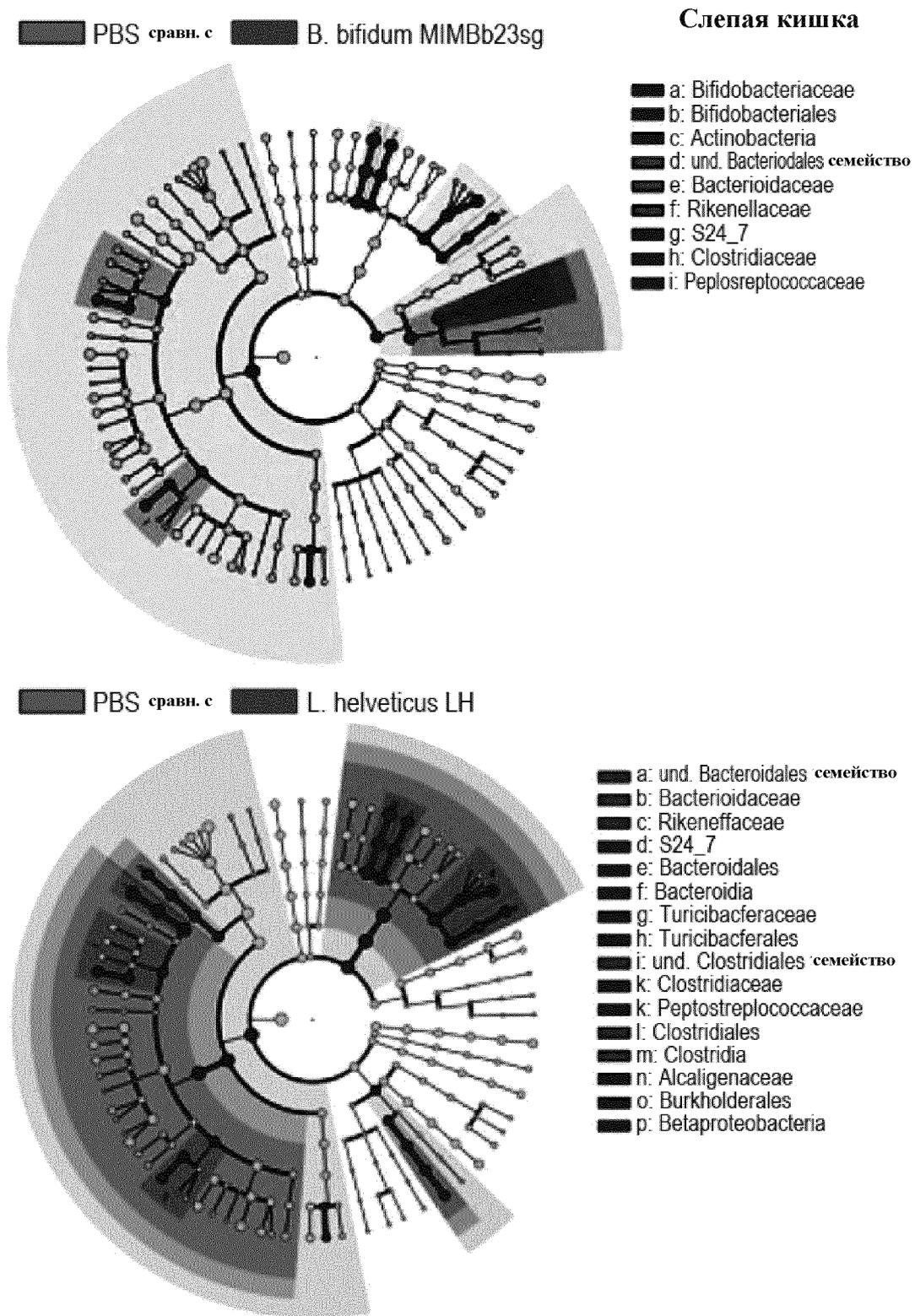
■ PBS сравн. с ■ *L. helveticus* LH



- a: Prevotellaceae
- b: S24_7

Фиг. 5а

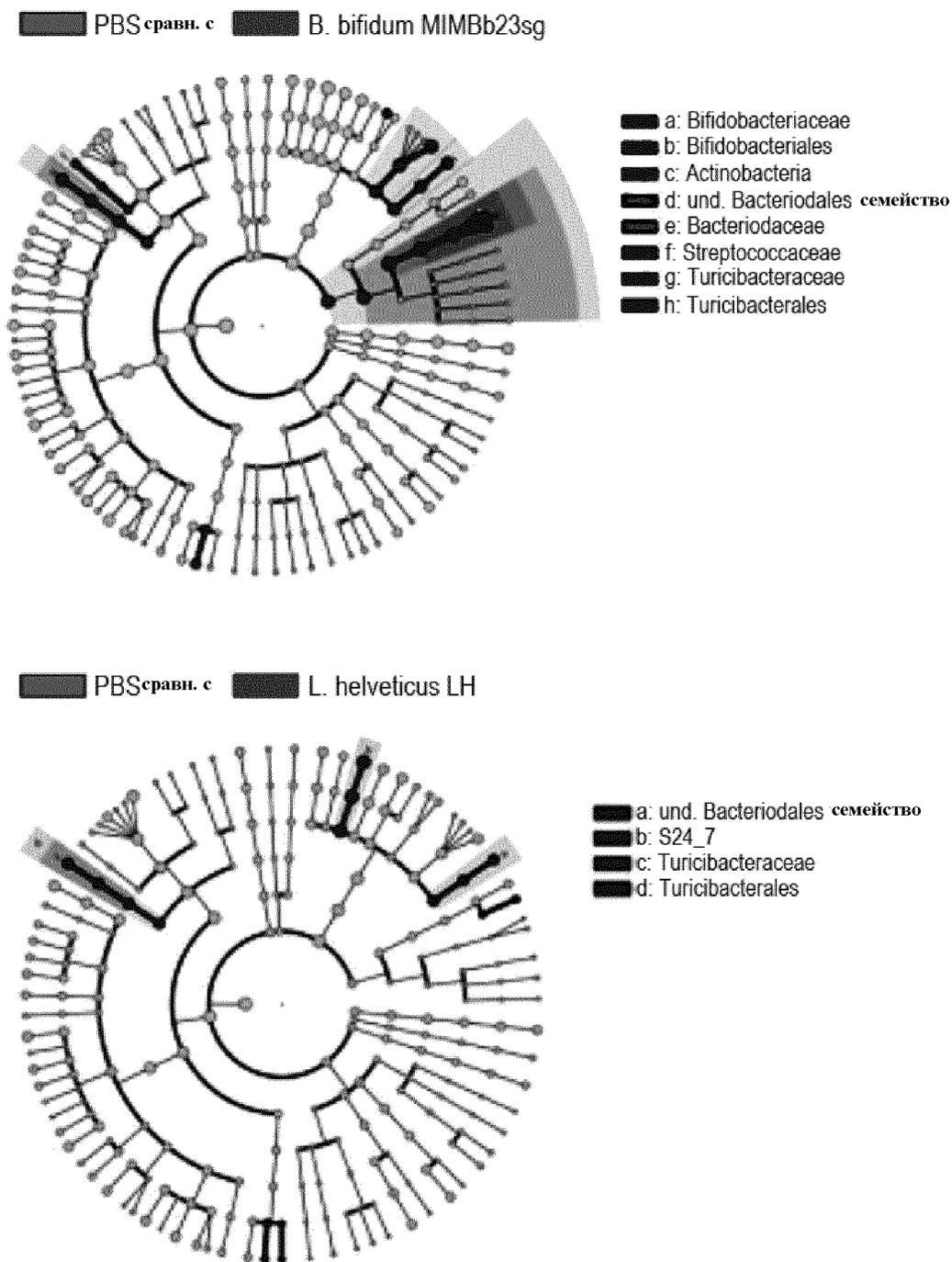
5 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения



Фиг. 5b

6 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения

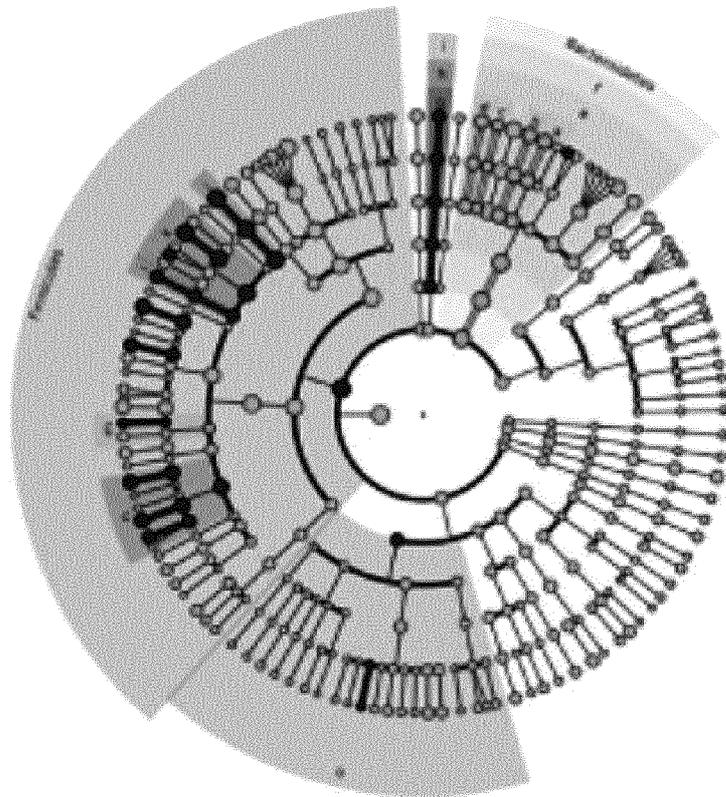
Толстая кишка



Фиг. 5с

7 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения

PBS



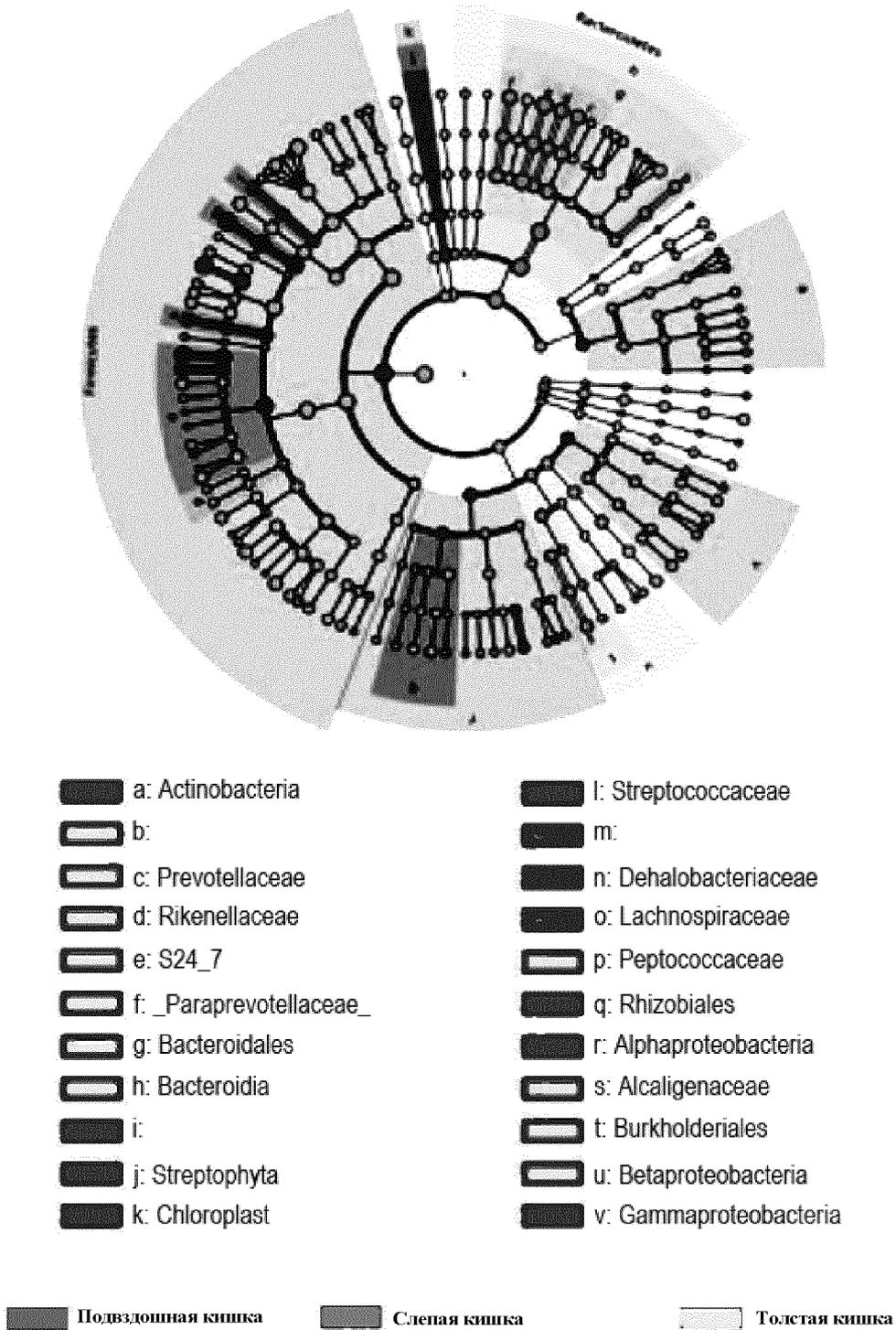
- a: Prevotellaceae
- b: Rikenellaceae
- c: Odoribacteriaceae
- d: Paraprevotellaceae
- e,f: Bacteroidales; Bacterioidia
- g,h,i: Chloroplast; Streptophyta; Und. Streptophyta
- j:
- k: Clostridiaceae
- l: Deahalobacteriaceae
- m: Peptococcaceae
- n: Ruminococcaceae
- n: Alphaproteobacteriaceae

■ Подвздошная кишка ■ Слепая кишка ■ Толстая кишка

Фиг. 6а

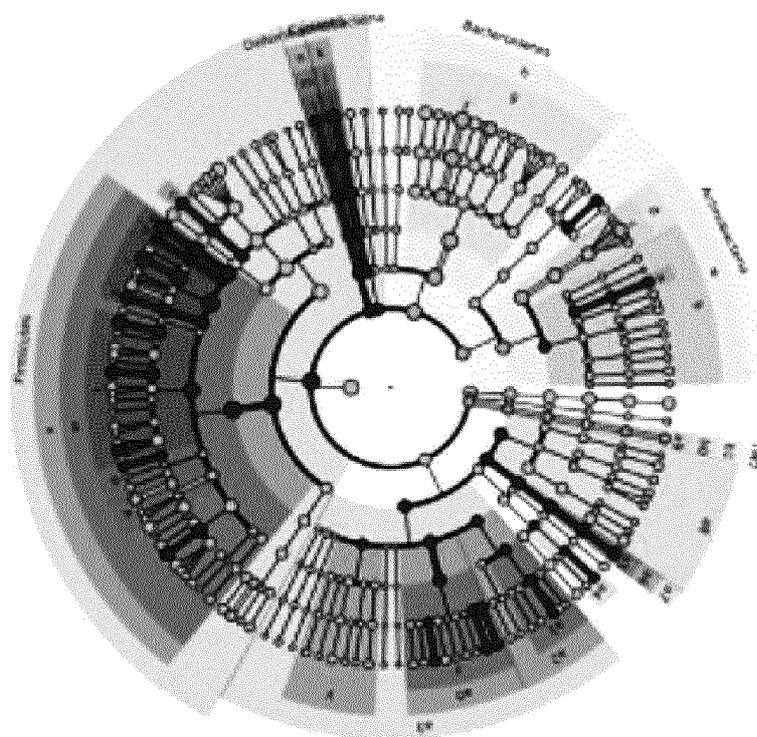
8 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения

LH



Фиг. 6b

MIMBb23sg



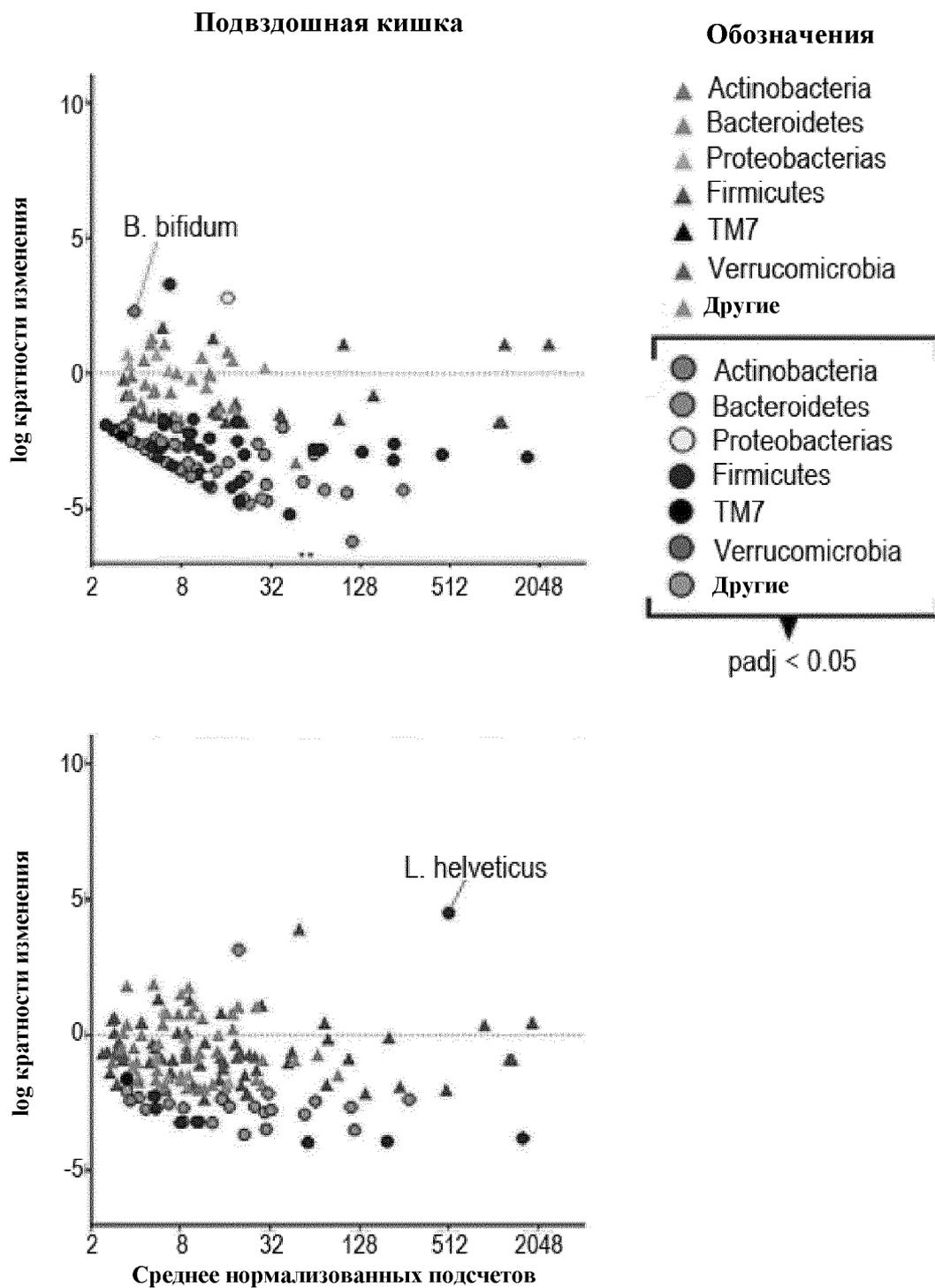
- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| ■ a: Propionibacteriaceae | ■ t: Lactinospiraceae |
| ■ b: Actinomycetales | □ u: Peptococcaceae |
| □ c: Bifidobacteriaceae | □ v: Peptostreptococcaceae |
| □ d: Bifidobacteriales | ■ w: Clostridiales |
| □ e: Actinobacteria | ■ x: Clostridia |
| □ f: S24_7 | ■ y: Rhizobiales |
| □ g: Bacteriodales | ■ z: mitochondria |
| □ h: Bacteroidia | ■ a0: Rickersiales |
| ■ i: | ■ a1: Sphingomonadaceae |
| ■ j: Streptophyta | ■ a2: Sphingomonadales |
| ■ k: Chloroplast | ■ a3: Alphaproteobacteria |
| ■ l: Deferribacteraceae | ■ a4: Comamonadaceae |
| ■ m: Deferribacterales | ■ a5: Desulfovibrionaceae |
| ■ n: Deferribacteres | ■ a6: Desulfovibrionales |
| ■ o: Streptococcaceae | ■ a7: Demaproteobacteria |
| ■ p: | ■ a8: Gammaproteobacteria |
| ■ q: Cloristertisenellaceae | □ a9: F16 |
| ■ r: Clostridiaceae | □ b0: CW040 |
| ■ s: Dehalobacteriaceae | □ b1: TM7_3 |

■ Подвздошная кишка

■ Слепая кишка

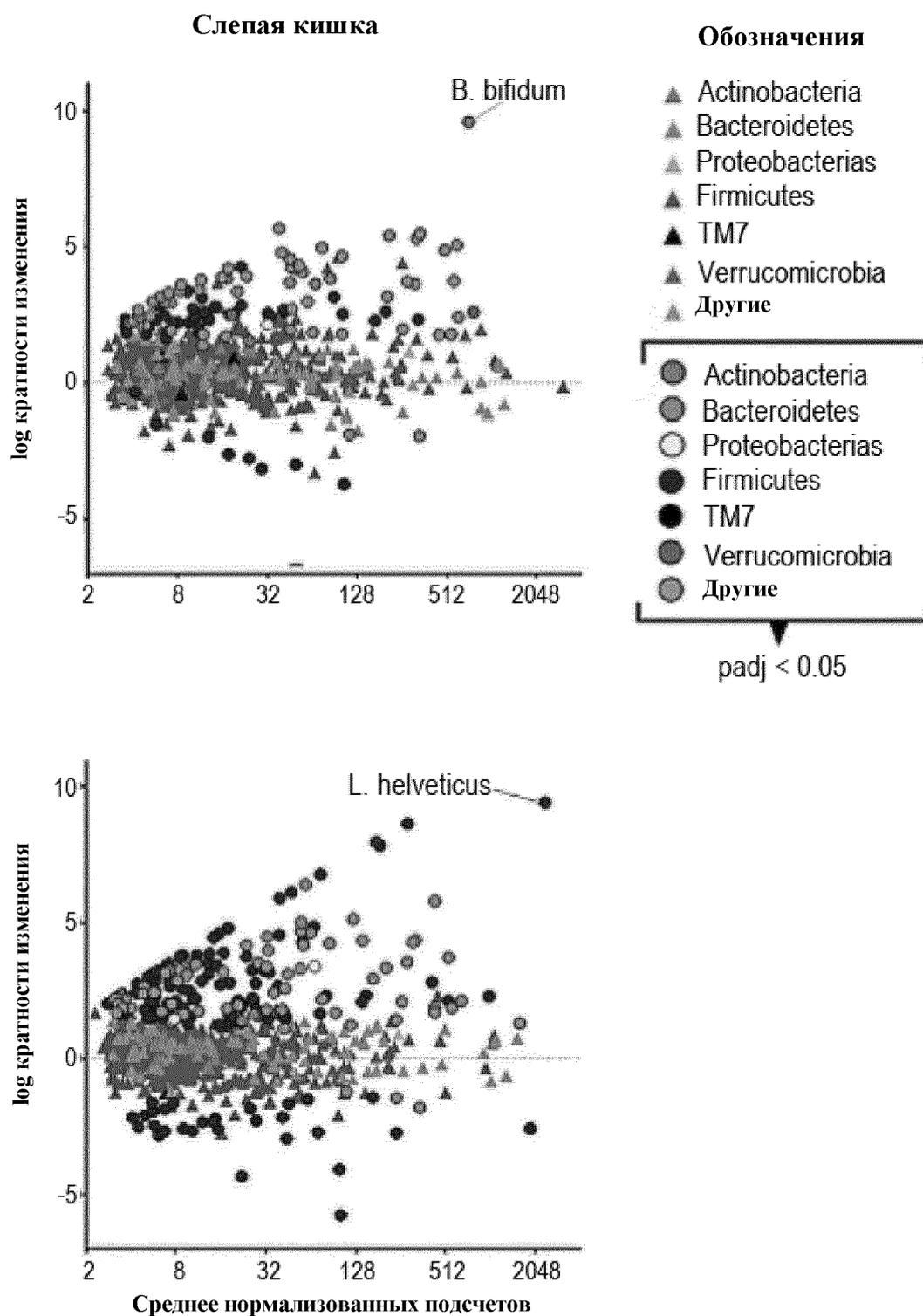
□ Толстая кишка

Фиг. 6с



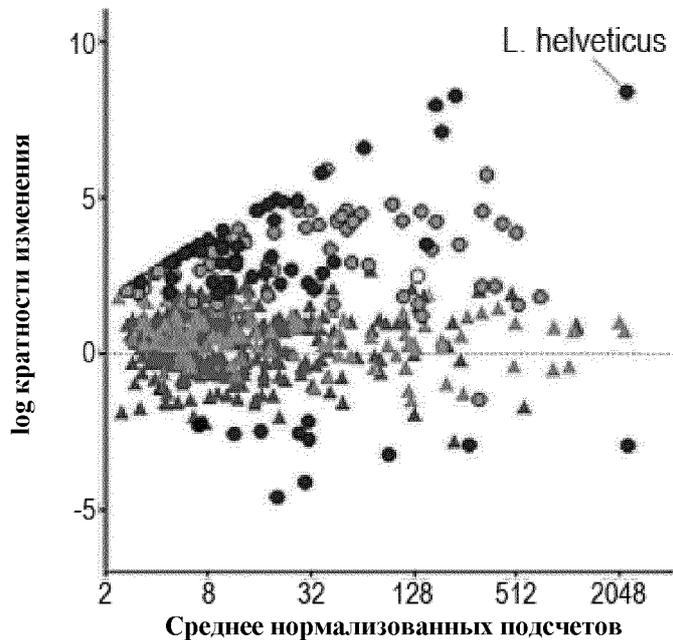
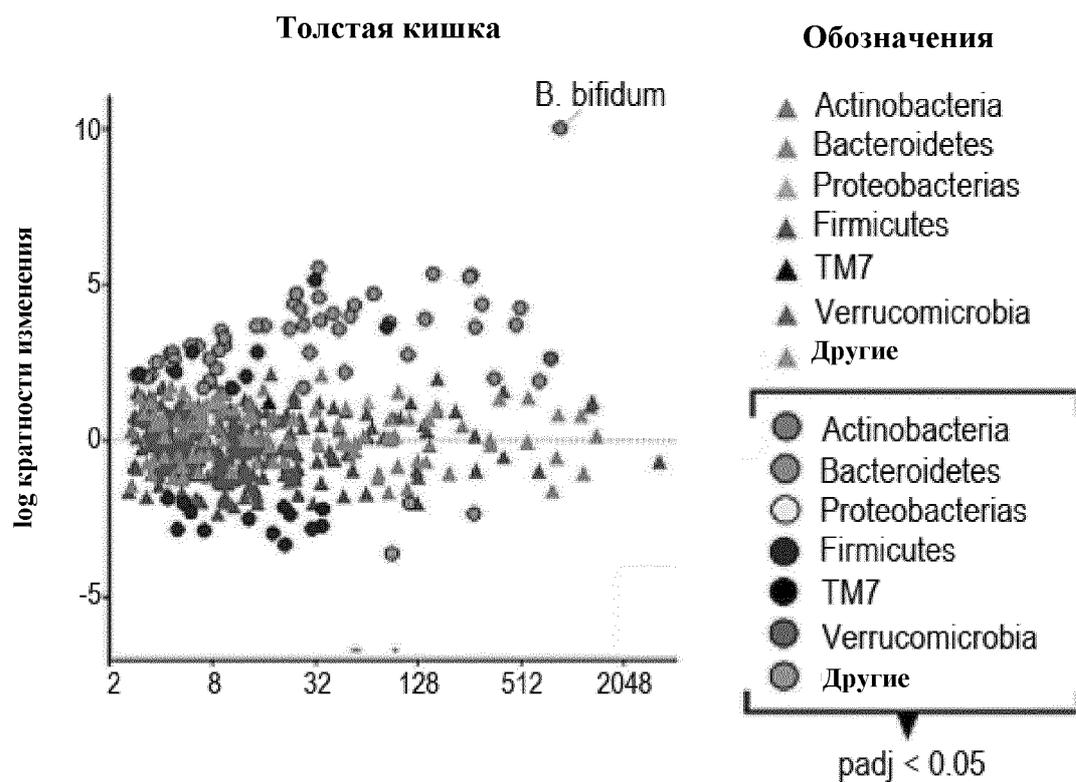
Фиг. 7а

11 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения



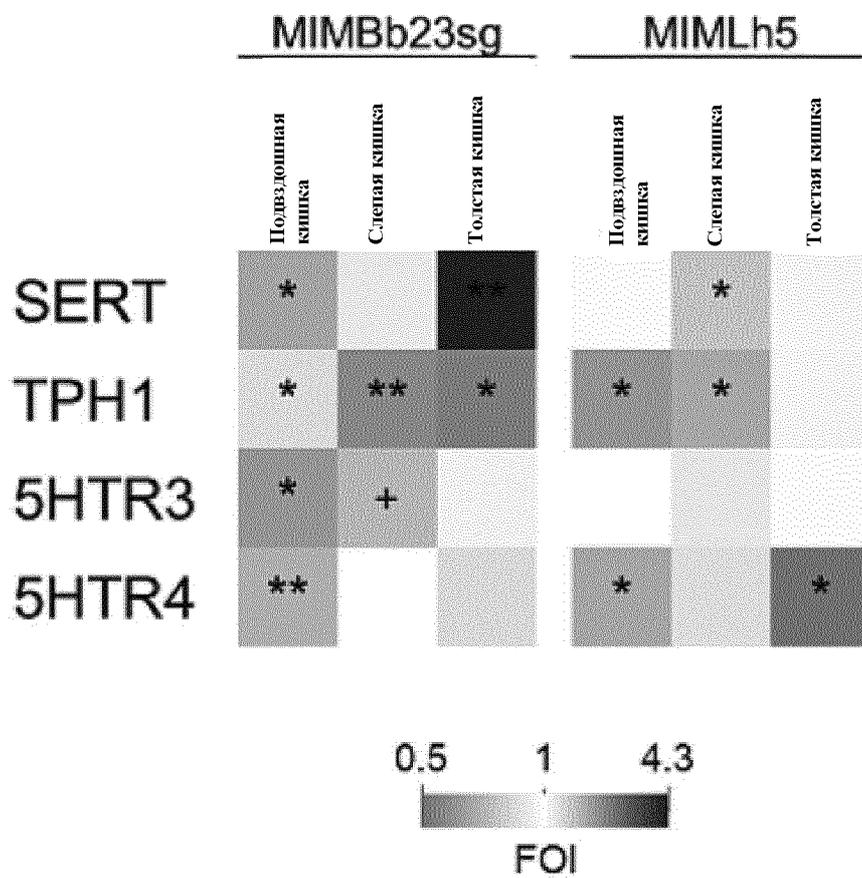
Фиг. 7b

12 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения



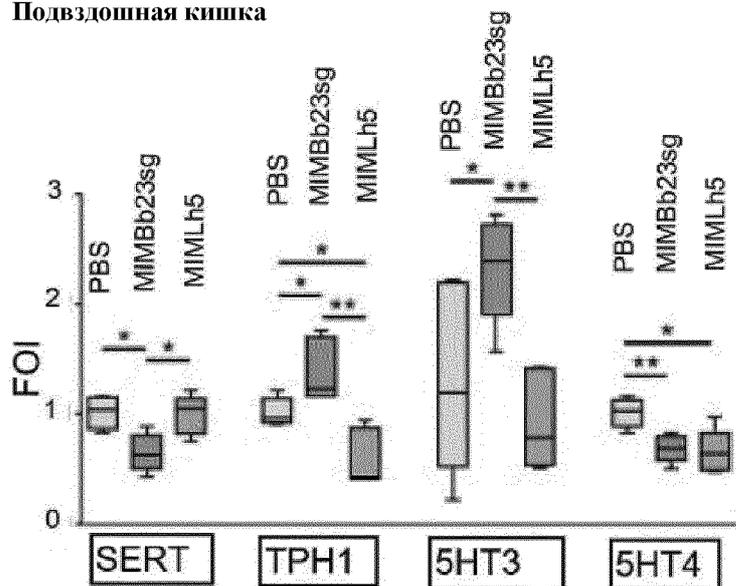
Фиг. 7с

13 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержание его композиции и их применения



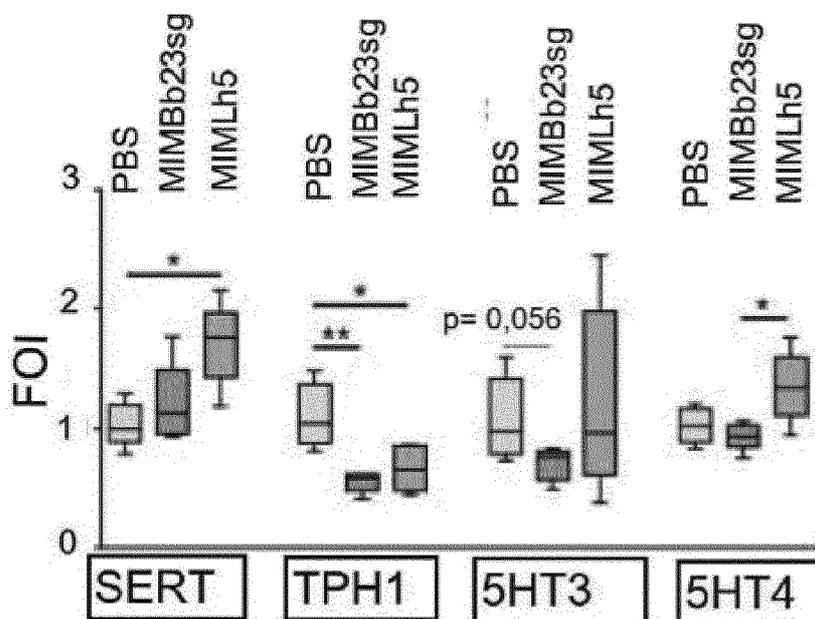
Фиг. 8

Подвздошная кишка



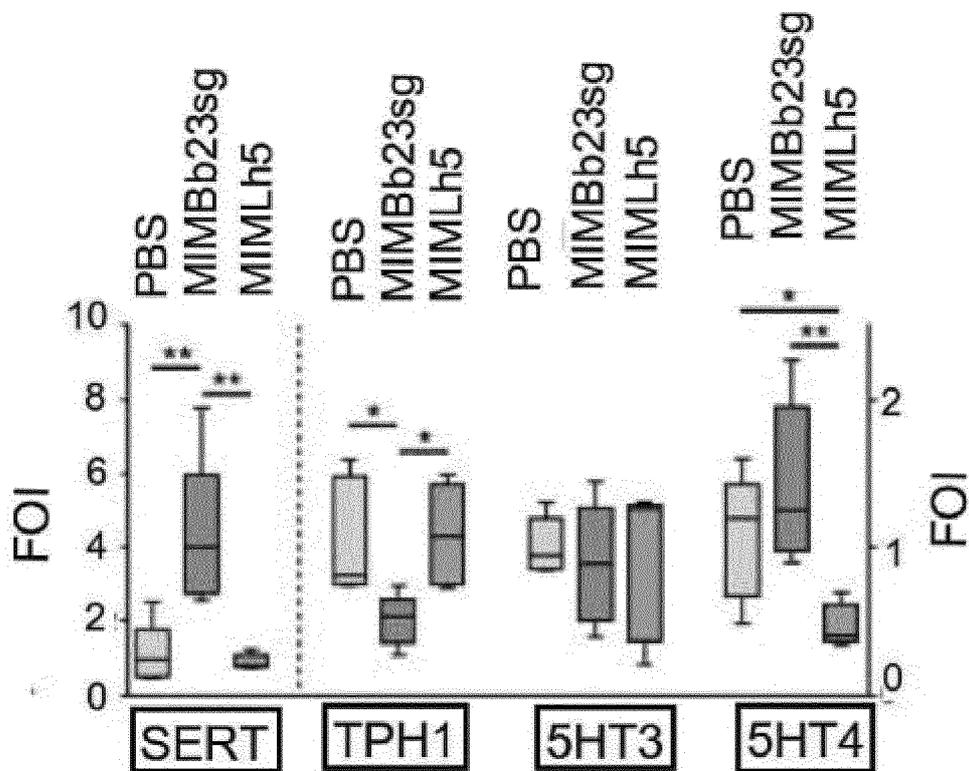
Фиг. 9а

Слепая кишка

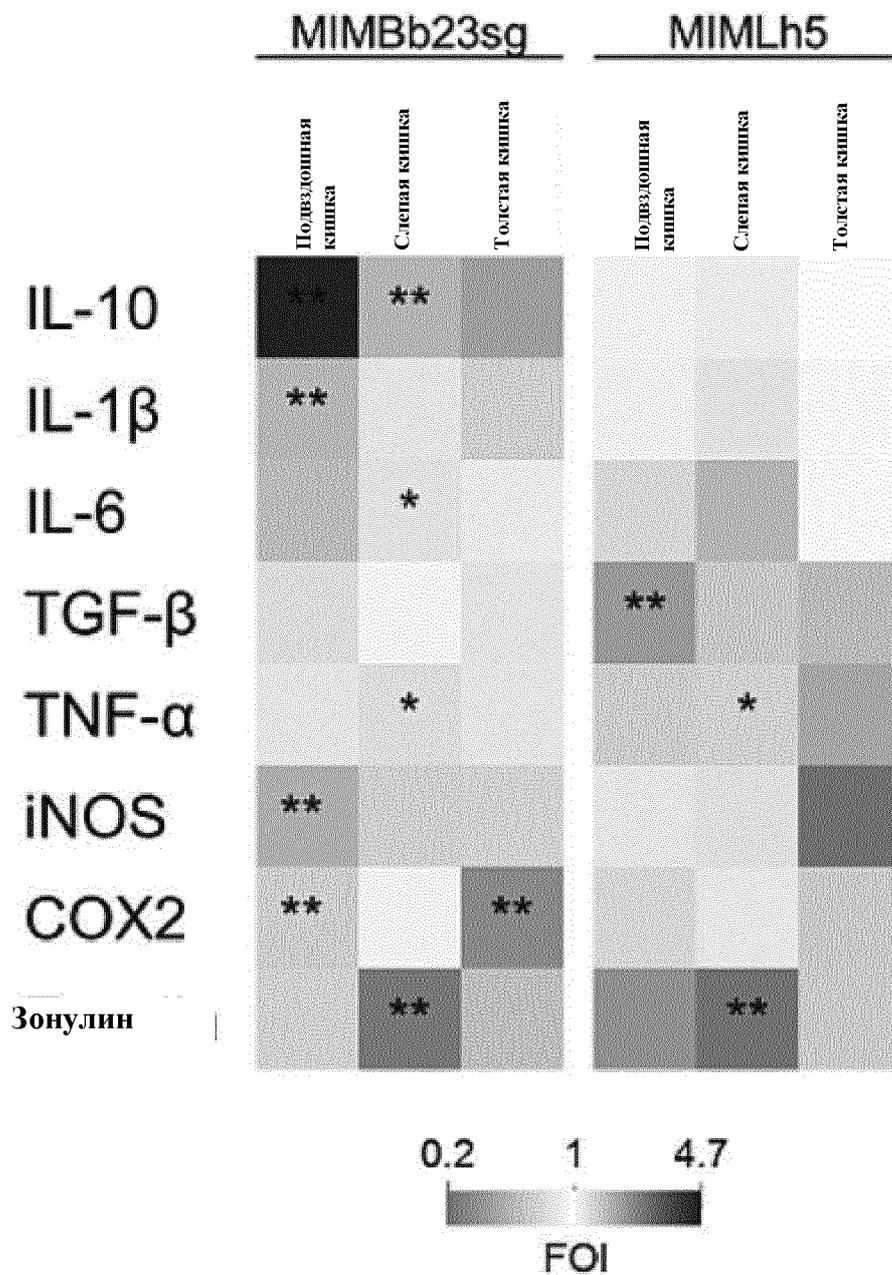


Фиг. 9б

Толстая кишка

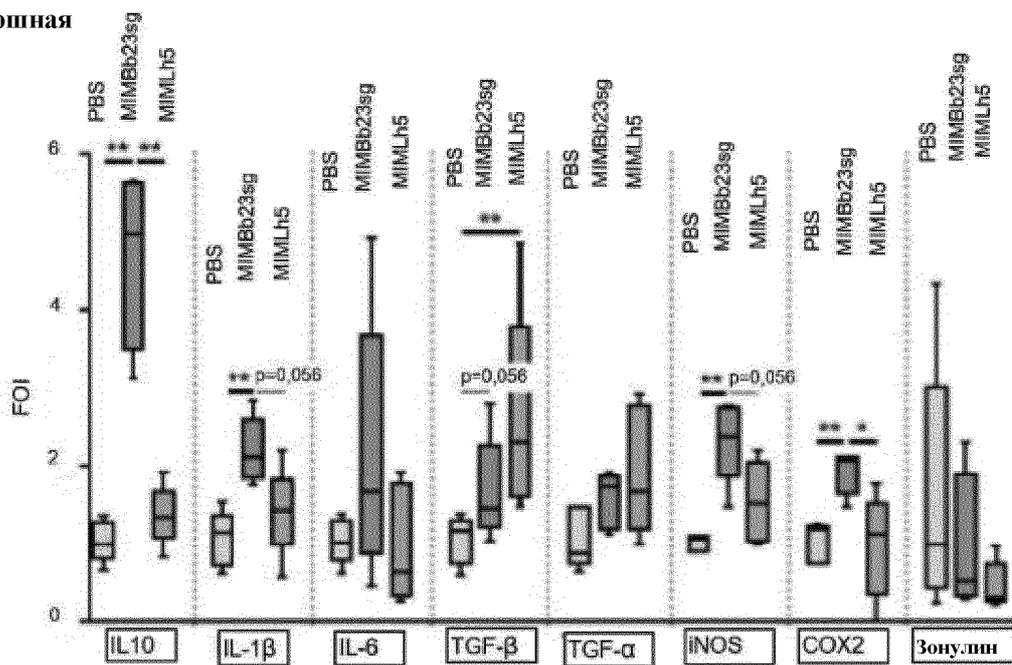


Фиг. 9с



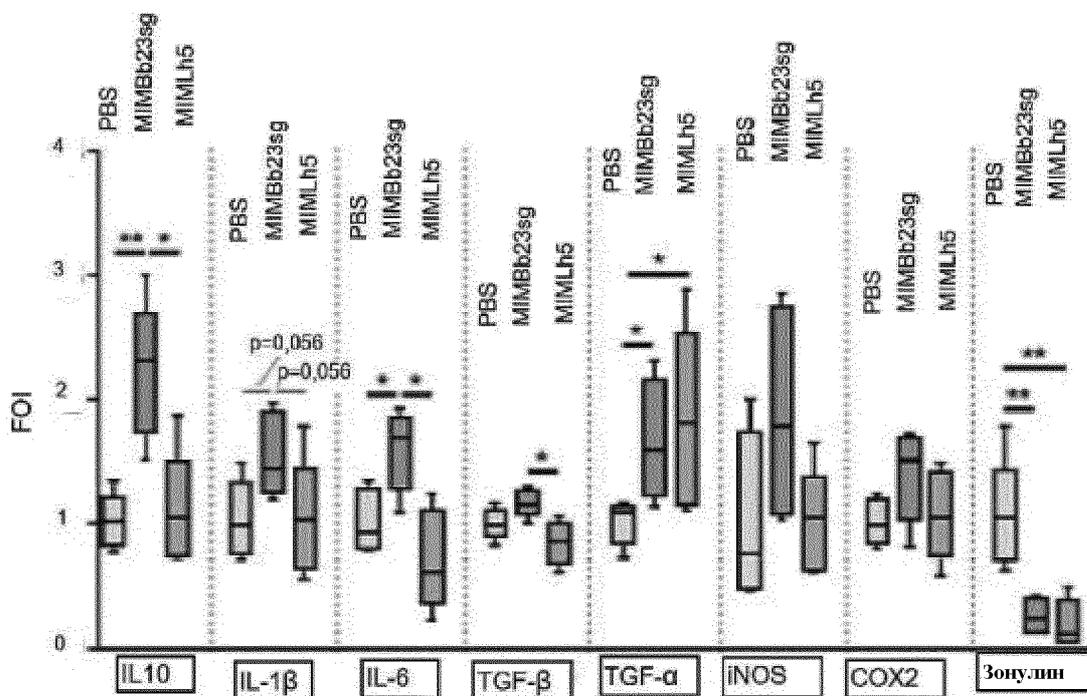
Фиг. 10

Подвздошная
кишка



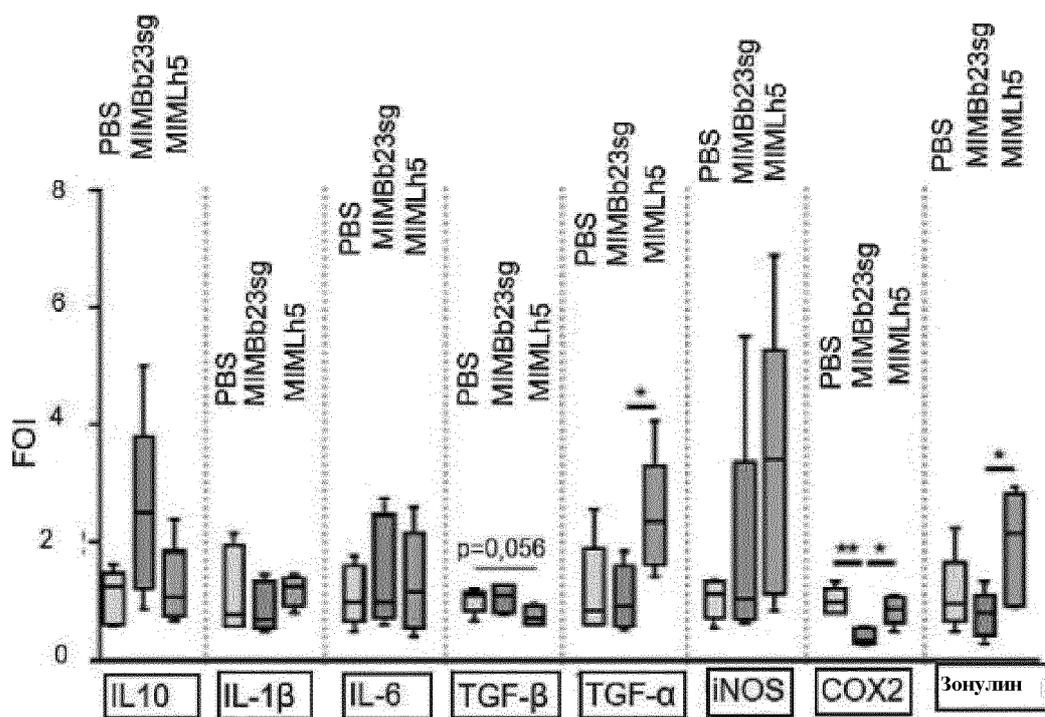
Фиг. 11а

Слепая кишка



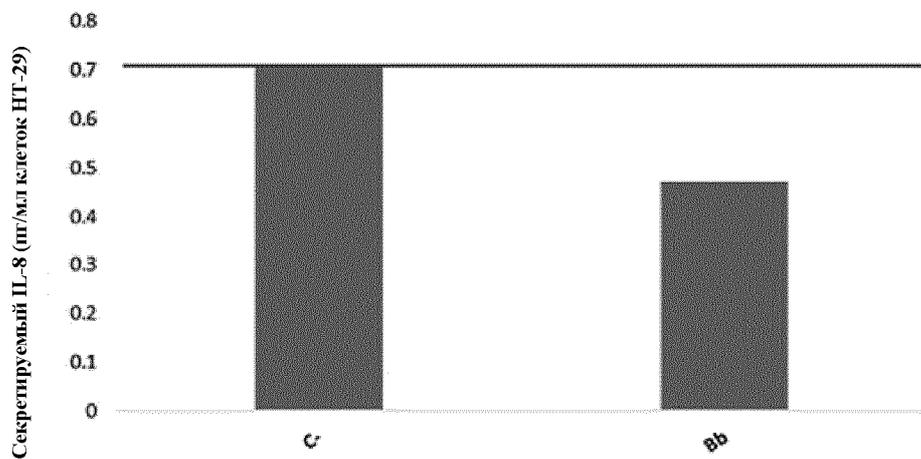
Фиг. 11б

Толстая кишка

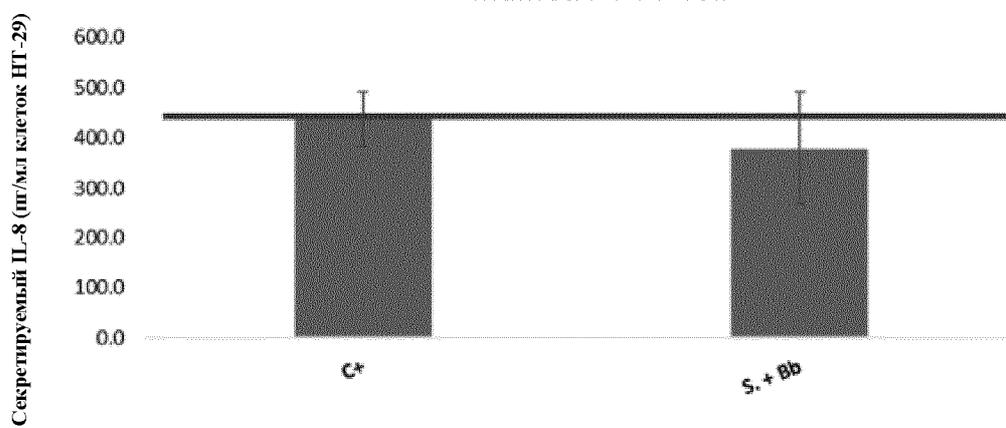


Фиг. 11с

19 Бактериальный штамм *Bifidobacterium bifidum*,
содержащие его композиции и их применения



Фиг. 12



Фиг. 13