(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290309 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.14

(22) Дата подачи заявки
2020.07.17

(51) Int. Cl. ***A61K 35/74*** (2015.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C12N 1/20 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И ПРОДУКТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

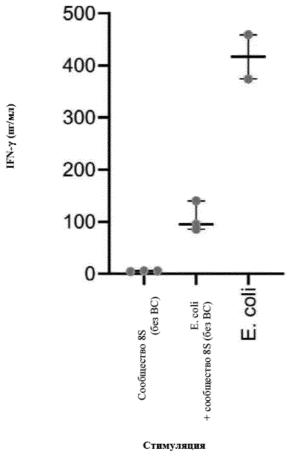
(31) **62/876,350; 63/001,888**
(32) **2019.07.19; 2020.03.30**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/042541**
(87) **WO 2021/016081 2021.01.28**

(71) Заявитель:
ФИНЧ ТЕРАПЬЮТИКС ХОЛДИНГС ЛЛК.; МИЛЛЕННИУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Смит Марк, Во Анх-Тху Илэйн, Садовски Ротем, Хенске Джон, Джерардин Илэйн, Тимберлейк Соня, Яллуракис Козмас, Тейлор Эван (US)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.И., Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) В изобретении описаны композиции и способы доставки микробных терапевтических средств, подходящих для лечения расстройств, связанных с дисбиозом кишечника. В различных аспектах настоящее изобретение представляет композиции и средства, которые можно применять для лечения или профилактики воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у нуждающегося в этом субъекта. Например, настоящее изобретение частично относится к множеству бактериальных изолятов, при этом по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из стула различных доноров-людей.



202290309 A1

202290309 A1

СПОСОБЫ И ПРОДУКТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ПРИОРИТЕТ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/876350, поданной 19 июля 2019 г, и предварительной заявке на патент США № 63/001888, поданной 30 марта 2020 г; содержание каждой из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение частично относится к композициям и способам для доставки бактериальных изолятов и/или смесей бактериальных изолятов, пригодных для лечения расстройств, связанных с дисбиозом кишечника.

ОПИСАНИЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0003] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей. Он был представлен в электронном виде через EFS-Web в виде текстового файла ASCII под названием «FIN-019PC_ST25». Перечень последовательностей имеет размер 65 811 байт и был создан 16 июля 2020 г. Перечень последовательностей включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] В желудочно-кишечном (ЖК) тракте человека обитает разнообразное микробное сообщество, насчитывающее более тысячи различных видов бактерий и примерно 1×10^{14} микроорганизмов. Данное микробное сообщество, также называемое микробиотой (и генетическим компонентом, являющимся микробиомом), оказалось критически важным для здоровья человека. Например, здоровый микробиом дает человеку-хозяину множество преимуществ, включая устойчивость к патогенным инфекциям, биосинтез и поглощение питательных веществ, а также иммунную стимуляцию. Дисбиоз или нарушение микробиома приводит к повышенной восприимчивости к патогенам, изменению метаболических профилей и системному воспалению или аутоиммунитету. Действительно, дисбиоз микробиома (то есть дисбактериоз кишечника) может предрасполагать человека-хозяина к различным патологическим состояниям, включая расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) и синдром раздраженного кишечника (СРК), а также инфекциям патогенных микроорганизмов, включая Clostridium difficile (C. diff., например,инфекция Clostridium difficile (CDI)).

[0005] ВЗК поражает более 1,6 миллиона американцев, и ежегодно в Соединенных

Штатах диагностируется до 70000 новых случаев. ВЗК характеризуется хроническим воспалением в желудочно-кишечном (ЖК) тракте. Две наиболее распространенные формы ВЗК включают язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ЯК возникает в толстой кишке, в то время как БК может присутствовать во всем желудочно-кишечном тракте. Клиническими симптомами являются диарея, боль в животе, иногда ректальное кровотечение, потеря веса, усталость и иногда лихорадка. Для большинства пациентов ВЗК является хроническим заболеванием с симптомами, длящимися месяцами или годами. В настоящее время медикаментозного лечения ВЗК не существует. Вместо этого современные способы лечения направлены на контроль ЖК симптомов за счет уменьшения воспаления. В тяжелых случаях могут быть использованы хирургические процедуры, включая колэктомию, проктоколэктомию и илеостому.

[0006] Исследователи пытались восстановить здоровый микробиом у таких пациентов для облегчения или устранения данных заболеваний. Например, один подход включает трансплантацию фекальной микробиоты, полученной из стула здорового донора-человека, для повторного заселения кишечника (так называемая трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)). Тем не менее, данное лечение является не идеальным и особенно неприятным. Соответственно, более поздний подход заключается в разработке рационально подобранной определенной смеси бактерий, которую можно было бы принимать пациентам и заменять фекальные трансплантаты. Данная концепция «микроорганизмы как лекарства —bugs as drugs» направлена на преобразование терапевтических преимуществ ТФМ в более стандартизированную и лекарственно-ориентированную систему. К сожалению, но неудивительно, данный подход поначалу столкнулся с проблемами. Например, недавнее клиническое испытание с SER-109, смесью бактериальных спор, разработанной для лечения пациентов с CDI, не достигло своей основной цели в испытании 2 фазы. Данный препарат не смог снизить относительный риск рецидива CDI по сравнению с плацебо в течение восьми недель после лечения.

[0007] Соответственно, остается потребность в эффективных терапевтических средствах, которые могут восстановить здоровую кишечную микробиоту, тем самым обеспечивая эффективное лечение различных расстройств, связанных с кишечным дисбиозом, например расстройств желудочно-кишечного тракта.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В различных аспектах настоящее изобретение представляет композиции и средства, которые можно применять для лечения или профилактики воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у нуждающегося в этом субъекта. Например, настоящее изобретение частично относится к множеству бактериальных изолятов, при этом по

меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из стула различных доноров-людей.

[0009] Один аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения или предупреждения воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту множества бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Bacteroides stercoris и по меньшей мере два из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale, причем по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из образцов стула различных доноров-людей.

[0010] Один аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Bacteroides stercoris и по меньшей мере два из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale, причем по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из стула различных доноров-людей.

[0011] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере два, или по меньшей мере три, или по меньшей мере четыре, или по меньшей мере пять, или по меньшей мере шесть, или по меньшей мере семь, или по меньшей мере восемь, или по меньшей мере девять, или каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[0012] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере три из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере четыре из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере пять из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus,

Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере пять из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере шесть из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере семь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере восемь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[0013] В вариантах осуществления композиция включает последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична по последовательности с нуклеотидными последовательностями, выбранными из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 7, 8, 11, 14, 18, 19, 20, 22 и 23. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterium prausnitzii, причем по меньшей мере два бактериальных изолята содержат различные последовательности 16S рРНК. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит последовательности 16S рРНК, которые по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентичны по последовательности с нуклеотидными последовательностями SEQ ID NO: 1 и 7.

[0014] В вариантах осуществления Bacteroides stercoris включает последовательность рибосомной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) 16S, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 13. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере три из Bacteroides

cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере три, или по меньшей мере четыре, или по меньшей мере пять, или по меньшей мере шесть, или по меньшей мере семь, или по меньшей мере восемь, или по меньшей мере девять, или каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[0015] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидными последовательностями, выбранными из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 7, 8, 11, 14, 18, 19, 20, 22 и 23.

[0016] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterium prausnitzii, причем по меньшей мере два бактериальных изолята содержат различные последовательности 16S рРНК. В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterium prausnitzii, содержат последовательности 16S рРНК, которые по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентичны по последовательности с нуклеотидными последовательностями SEQ ID NO: 1 и/или 7. В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterim prausnitzii, выделены из стула различных доноров-людей.

[0017] В данном документе описаны композиции и способы защиты микробиома ЖК субъекта. В различных вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая выделенный или очищенный бактериальный изолят и/или смесь выделенных или очищенных бактериальных изолятов (например, из человека, например, из стула здорового человека).

[0018] В данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая смесь бактериальных изолятов, причем по меньшей мере один из бактериальных изолятов содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере два из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична

последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере три бактериальных изолята содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере четыре бактериальных изолята содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере пять бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере шесть бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере семь бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере восемь бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере девять бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1. В вариантах осуществления по меньшей мере десять бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[0019] В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере два бактериальных изолята, выбранные из группы, включающей Eubacterium rectale, Odoribacter splanchnicus и Subdoligranulum variabile. В вариантах осуществления Subdoligranulum variabile содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 23. В вариантах осуществления Odoribacter содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 2. В вариантах осуществления Eubacterium rectale содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 8. В вариантах осуществления по

меньшей мере два бактериальных изолята не включают Eubacterium rectale. В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята не включают Odoribacter splanchnicus. В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята не включают Subdoligranulum variabile.

[0020] В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята включают Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii и Blautia obeum. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii и Blautia obeum. В вариантах осуществления Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18. В вариантах осуществления Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9.

[0021] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Anaerostipes hadrus, Roseburia faecis и Blautia obeum. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов не включает по меньшей мере один из Blautia obeum и Anaerostipes hadrus. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Anaerostipes hadrus и Roseburia faecis. В вариантах осуществления Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14. В вариантах осуществления Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая

по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18. В вариантах осуществления Anaerostipes hadrus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[0022] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Blautia obeum и Roseburia faecis. В вариантах осуществления Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14. В вариантах осуществления Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18. В вариантах осуществления Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[0023] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Alistipes shahii и Roseburia faecis. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Alistipes shahii и Roseburia faecis. В вариантах осуществления Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14. В вариантах осуществления Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[0024] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает по меньшей мере

один из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Roseburia faecis и Anaerostipes hadrus. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Roseburia faecis и Anaerostipes hadrus. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19. В вариантах осуществления Anaerostipes hadrus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3.

[0025] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Blautia obeum и Alistipes shahii. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Blautia obeum и Alistipes shahii. В вариантах осуществления Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14. В вариантах осуществления Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13. В вариантах осуществления Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[0026] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Alistipes shahii и Roseburia faecis. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Alistipes shahii и Roseburia faecis. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO:

13. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[0027] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Blautia obeum и Roseburia faecis. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale, и дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Blautia obeum и Roseburia faecis. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13. В вариантах осуществления Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[0028] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере один из Bacteroides stercoris и Clostridium aldenense. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов продуцирует арильный углеводород для связывания с рецептором арильного углеводорода. В вариантах осуществления рецептор арильного углеводорода экспрессируется клеткой субъекта, которому вводят композицию. В вариантах осуществления клетка представляет собой клетку кишечника или иммунную клетку. В вариантах осуществления арильный углеводород выбран из группы, состоящей из индола, индол-3-уксусной кислоты (IAA), индол-3-альдегида (IAId), индол-3-молочной кислоты, индол-3-карбинола (I3C), индол-3-ацетонитрила (I3ACN), 3,3’-дииндолилметана (DIM), 2-(индол-3-илметил)-3,3’-дииндолилметана (Ltr-1), индоло[3,2-b]карбазола (ICZ), сложного метилового эфира 2-(1’H-индол-3’карбонил)-тиазол-4-карбоновой кислоты (ITE), 3-метил-индола (скатола), триптамина, кинуренина, кинурената, индиго, индирубина, индоксил-3-сульфата (I3S), ксантуреновой кислоты, циннабариновой кислоты и любых их комбинаций. В вариантах осуществления арильный углеводород представляет собой IAA. В вариантах осуществления IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 1 мкМ. В вариантах осуществления IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 10 мкМ. В вариантах осуществления IAA секретируется в

концентрации по меньшей мере 20 мкМ. В вариантах осуществления IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 40 мкМ. В вариантах осуществления IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 50 мкМ. В вариантах осуществления IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 75 мкМ. В вариантах осуществления IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 100 мкМ.

[0029] В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята включают Eubacterium rectale и Subdoligranulum variabile. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Eubacterium rectale и Subdoligranulum variabile, и дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Coprococcus comes, Anaerostipes hadrus и Roseburia faecis. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Eubacterium rectale и Subdoligranulum variabile, и дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Coprococcus comes, Anaerostipes hadrus и Roseburia faecis. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Anaerostipes hadrus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19. В вариантах осуществления Coprococcus comes содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 17.

[0030] В вариантах осуществления множество бактериальных штаммов не включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia faecis, Bacteroides cellulosilyticus, Alistipes shahii или Blautia obeum.

[0031] Один аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Bacteroides stercoris и по меньшей мере два из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale, причем по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из стула различных доноров-людей.

[0032] В данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Roseburia faecis и Bacteroides cellulosilyticus, и по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii и Alistipes shahii. В вариантах осуществления множество

бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Eubacterium rectale, Anaerostipes hadrus и Blautia obeum. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов не включает по меньшей мере один из Anaerostipes hadrus и Blautia obeum. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает каждого из Roseburia faecis, Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Eubacterium rectale и Anaerostipes hadrus. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19. В вариантах осуществления Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18. В вариантах осуществления Eubacterium rectale содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 8. В вариантах осуществления Anaerostipes hadrus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3.

[0033] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает каждого из Roseburia faecis, Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Eubacterium rectale и Blautia obeum. В вариантах осуществления Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19. В вариантах осуществления Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14. В вариантах осуществления Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18. В вариантах осуществления Eubacterium rectale содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 8. В вариантах осуществления Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9.

[0034] В вариантах осуществления один или более из множества бактериальных изолятов в представленных выше фармацевтических композициях секретирует короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA) в кишечнике субъекта, которому вводят композицию. В вариантах осуществления SCFA выбрана из группы, состоящей из

уксусной кислоты, масляной кислоты, капроновой кислоты, муравьиной кислоты, гептановой кислоты, изомасляной кислоты, изокапроновой кислоты, изовалериановой кислоты, пропионовой кислоты, валериановой кислоты и их комбинации. В вариантах осуществления SCFA представляет собой масляную кислоту. В вариантах осуществления уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 5 мМ. В вариантах осуществления уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 10 мМ. В вариантах осуществления уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 15 мМ. В вариантах осуществления уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 20 мМ. В вариантах осуществления уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 25 мМ. В вариантах осуществления уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 30 мМ. В вариантах осуществления уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 35 мМ. В вариантах осуществления уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 40 мМ. В вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов, продуцирующих по меньшей мере одну SCFA, содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 2.

[0035] В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает бактериальный изолят, включающий Parabacteroides merdae и по меньшей мере один из Alistipes finegoldii и Alistipes onderdonkii. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает как Alistipes finegoldii, так и Alistipes onderdonkii. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов не включает один из Alistipes finegoldii и Alistipes onderdonkii. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Akkermansia muciniphila, Dorea longicatena, Blautia obeum, Blautia sp., Bacteroides uniformis или Bacteroides vulgatus. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Parabacteroides merdae и каждого из Akkermansia muciniphila, Alistipes finegoldii,

Dorea longicatena, Alistipes onderdonkii, Blautia sp., Bacteroides uniformis и Bacteroides vulgatus. В вариантах осуществления Parabacteroides merdae содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5. В вариантах осуществления Akkermansia muciniphila содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 20. В вариантах осуществления Alistipes finegoldii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 15. В вариантах осуществления Dorea longicatena содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 6. В вариантах осуществления Alistipes onderdonkii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 4. В вариантах осуществления Blautia sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 34. В вариантах осуществления Bacteroides uniformis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 16. В вариантах осуществления Bacteroides vulgatus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 12.

[0036] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Parabacteroides merdae и каждого из Akkermansia muciniphila, Alistipes finegoldii, Dorea longicatena, Blautia obeum, Blautia sp., Bacteroides uniformis и Bacteroides vulgatus. В вариантах осуществления Parabacteroides merdae содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5. В вариантах осуществления Akkermansia muciniphila содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 20. В вариантах осуществления Alistipes finegoldii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 15. В вариантах осуществления Dorea longicatena содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 6. В вариантах осуществления Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9. В вариантах осуществления Blautia sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 34. В вариантах осуществления Bacteroides uniformis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 16. В вариантах осуществления Bacteroides vulgatus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 12.

[0037] В данном документе представлена фармацевтическая композиция,

содержащая множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Alistipes finegoldii и по меньшей мере один из Bacteroides uniformis и Dorea longicatena. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов не включает один из Bacteroides uniformis или Dorea longicatena. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Akkermansia muciniphila, Bacteroides vulgatus и Blautia sp. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает каждого из Alistipes finegoldii, Bacteroides uniformis, Dorea longicatena, Akkermansia muciniphila, Bacteroides vulgatus и Blautia sp. В вариантах осуществления Alistipes finegoldii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 15. В вариантах осуществления Bacteroides uniformis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 11. В вариантах осуществления Dorea longicatena содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 6. В вариантах осуществления Akkermansia muciniphila содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 20. В вариантах осуществления Bacteroides vulgatus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 12. В вариантах осуществления Blautia sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 34.

[0038] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов любой из представленных выше фармацевтических композиций включает по меньшей мере один бактериальный изолят, представленный в таблице 3. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят модулирует продукцию или высвобождение цитокинов эукариотической клеткой. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят снижает продукцию или высвобождение провоспалительного цитокина эукариотической клеткой. В вариантах осуществления провоспалительный цитокин выбран из группы, состоящей из: IFNγ, IL-12p70, IL-1 (например, IL-1α, IL-1β), IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, MCP1, MIP1α, MIP1β, TNFα, TNF-γ и их комбинации. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят повышает продукцию или высвобождение противовоспалительного цитокина эукариотической клеткой. В вариантах осуществления противовоспалительный цитокин выбран из группы, состоящей из: IL-10, IL-13, IL-4, IL-5, TGF-β и их комбинации. В вариантах осуществления противовоспалительный цитокин представляет собой IL-10. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 500 пг/мл IL-10. В вариантах

осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 1000 пг/мл IL-10. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 1500 пг/мл IL-10. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 2000 пг/мл IL-10. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 2500 пг/мл IL-10. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 3000 пг/мл IL-10. В вариантах осуществления эукариотическая клетка представляет собой культивируемую клетку. В вариантах осуществления эукариотическая клетка представляет собой культивируемую мононуклеарную клетку периферической крови (PBMC). В вариантах осуществления эукариотическая клетка представляет собой клетку субъекта, которому вводят композицию. В вариантах осуществления клетка субъекта выбрана из группы, состоящей из: эпителиальной клетки, клетки собственной пластинки кишечника, эндотелиальной клетки, фибробласта, стромальной клетки, макрофага, B-лимфоцита, T-лимфоцита, мастоцита и мононуклеарной клетки периферической крови (PBMC). В вариантах осуществления клетка субъекта представляет собой эпителиальную клетку, и эпителиальная клетка представляет собой эпителиальную клетку кишечника.

[0039] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы для перорального введения. В вариантах осуществления капсула содержит покрытие для замедленного высвобождения. В вариантах осуществления капсула содержит гидрофобное покрытие. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для доставки микробной смеси в кишечник. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для доставки микробной смеси в тонкий кишечник. В вариантах осуществления композиция составлена для доставки микробной смеси в толстый кишечник. В вариантах осуществления микробная смесь лиофилизирована. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один из фармацевтически приемлемый антиоксидант, криопротектор, лиопротектор, связующее вещество, разрыхлитель, вспомогательное вещество, наполнитель, консервант, кислото-супрессивное вещество, антацид, антагонист H2 и/или ингибитор протонного насоса.

[0040] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для введения субъекту, страдающему расстройством, связанным с дисбиозом кишечника.

В вариантах осуществления расстройство выбрано из группы, состоящей из: воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), синдрома раздраженного кишечника (СРК), инфекции C. difficile (CDI), связанного с C. difficile заболевания (CDAD), неблагоприятного эффекта, вызванного приемом антибиотиков, и их комбинации.

[0041] В данном документе представлен способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту бактериального изолята, содержащего Bacteroides cellulosilyticus. В вариантах осуществления Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 26. В вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту бактериального изолята, содержащего Odoribacter splanchnicus, и/или бактериального изолята, содержащего Subdoligranulum sp.

[0042] В данном документе представлен способ производства фармацевтической композиции, содержащей смесь бактериальных изолятов, при этом способ включает выбор первого бактериального изолята на основе уровня короткоцепочечной жирной кислоты (SCFA), продуцированной первым бактериальным изолятом; выбор второго бактериального изолята на основе относительного содержания соответствующего бактериального штамма у здорового субъекта-человека по сравнению с субъектом, страдающим воспалительным заболеванием кишечника, причем второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 97% идентичную последовательности 16S рРНК соответствующего бактериального штамма; и объединение первого и второго бактериальных изолятов с получением смеси бактериальных изолятов. В вариантах осуществления первый бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 2. В вариантах осуществления второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 4. В вариантах осуществления способ дополнительно включает выбор третьего бактериального изолята на основе модуляции уровня цитокина, индуцированного бактериальным изолятом. В вариантах осуществления третий бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 3. В вариантах осуществления способ дополнительно включает выбор четвертого бактериального изолята на основе уровня арильного углеводорода, продуцированного третьим бактериальным изолятом. В вариантах осуществления четвертый бактериальный

изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 6.

[0043] В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: первый человеческий бактериальный изолят, который индуцирует по меньшей мере одно из соотношения IL-10:IL-12 по меньшей мере 50 или соотношения IL-10:TNF-альфа по меньшей мере 1 при инкубации с популяцией эукариотических клеток в первом функциональном анализе; и второй человеческий бактериальный изолят, который продуцирует короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA) в концентрации по меньшей мере 10 мМ, измеренной посредством второго функционального анализа; причем первый и второй бактериальные изоляты способны прививаться на кишечнике субъекта после введения фармацевтической композиции субъекту.

[0044] В одном аспекте соотношение IL-10:IL-12 составляет по меньшей мере 100. В одном аспекте соотношение IL-10:IL-12 составляет по меньшей мере 500. В одном аспекте соотношение IL-10:IL-12 составляет по меньшей мере 1000. В одном аспекте соотношение IL-10:IL-12 составляет по меньшей мере 2000. В одном аспекте соотношение IL-10:TNF-альфа составляет по меньшей мере 2. В одном аспекте соотношение IL-10:TNF-альфа составляет по меньшей мере 5. В одном аспекте соотношение IL-10:TNF-альфа составляет по меньшей мере 10. В одном аспекте соотношение IL-10:TNF-альфа составляет по меньшей мере 20. В одном аспекте популяция эукариотических клеток включает популяцию PBMC. В одном аспекте первый человеческий бактериальный изолят инкубируют с популяцией эукариотических клеток в течение около 24 часов. В одном аспекте SCFA представляет собой бутират. В одном аспекте SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 20 мМ. В одном аспекте SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 25 мМ. В одном аспекте SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 30 мМ. В одном аспекте SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 35 мМ. В одном аспекте SCFA представляет собой бутират.

[0045] В одном аспекте второй функциональный анализ включает инкубацию второго бактериального изолята с субстратом. В одном аспекте субстрат содержит по меньшей мере одно из олигосахарида, Sunfiber или ячменного солода. В одном аспекте олигосахарид включает по меньшей мере один из фруктоолигосахарида (FOS) и ксилоолигосахарида (XOS). В одном аспекте субстрат содержит как фруктоолигосахарид (FOS), так и ксилоолигосахарид (XOS). В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 2. В

одном аспекте второй бактериальный изолят содержит Anaerostipes sp. В одном аспекте Anaerostipes sp. представляет собой Anaerostipes hadrus. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 3. В одном аспекте второй бактериальный изолят включает Roseburia sp. В одном аспекте Roseburia sp. представляет собой Roseburia faecis. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 19. В одном аспекте второй бактериальный изолят включает Eubacterium sp. В одном аспекте Eubacterium sp. представляет собой Eubacterium rectale. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 8. В одном аспекте второй бактериальный изолят включает Coprococcus sp. В одном аспекте Coprococcus sp. представляет собой Coprococcus comes. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 17. В одном аспекте первый бактериальный изолят содержит последовательность 16S, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[0046] Фармацевтическая композиция, содержащая: первый человеческий бактериальный изолят, который продуцирует короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA) в концентрации по меньшей мере 10 мМ, измеренной посредством первого функционального анализа; и второй человеческий бактериальный изолят, который при измерении вторым функциональным анализом продуцирует по меньшей мере одно из следующих: (i) индол на уровне по меньшей мере в 5 раз больше уровня индола, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; (ii) триптамин на уровне по меньшей мере в 1,4 раза больше уровня триптамина, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; (iii) кинуренат на уровне по меньшей мере в 1,4 раза больше уровня кинурената, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; (iv) кинуренин на уровне по меньшей мере в 2,5 раза больше уровня кинуренина, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; и (v) индол-3-уксусная кислота на уровне по меньшей мере в 2 раза больше уровня индол-3-уксусной кислоты, продуцируемой контрольным бактериальным штаммом; причем контрольный бактериальный штамм выбран из по меньшей мере одного из Peptostreptococcus russellii и Peptostreptococcus anaerobius; причем первый и второй бактериальные изоляты способны

прививаться на кишечнике субъекта после введения фармацевтической композиции субъекту.

[0047] В одном аспекте второй функциональный анализ включает раздельную инкубацию второго бактериального изолята и контрольного штамма с триптофаном. В одном аспекте второй бактериальный изолят продуцирует индол на уровне по меньшей мере в 50 раз больше уровня индола, продуцированного контрольным бактериальным штаммом. В одном аспекте второй бактериальный изолят продуцирует индол на уровне по меньшей мере в 100 раз больше уровня индола, продуцированного контрольным бактериальным штаммом. В одном аспекте второй бактериальный изолят продуцирует индол на уровне по меньшей мере в 150 раз больше уровня индола, продуцированного контрольным бактериальным штаммом. В одном аспекте второй бактериальный изолят включает Clostridium aldenense. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 10.

[0048] В одном аспекте второй бактериальный изолят продуцирует триптамин на уровне по меньшей мере в 1,5 раз больше уровня триптамина, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом. В одном аспекте второй бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 2.

[0049] В одном аспекте второй бактериальный изолят продуцирует кинуренат на уровне по меньшей мере в 1,5 раза больше уровня кинурената, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом. В одном аспекте второй бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 2. В одном аспекте второй бактериальный изолят продуцирует кинуренин на уровне по меньшей мере в 3 раза больше уровня триптамина, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом. В одном аспекте второй бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus или Bacteroides stercoris. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 13. В одном аспекте контрольный бактериальный штамм включает Peptostreptococcus anaerobius.

[0050] В одном аспекте второй бактериальный изолят продуцирует индол-3-уксусную кислоту на уровне по меньшей мере в 3 раза больше уровня индол-3-уксусной кислоты, продуцируемой контрольным бактериальным штаммом. В одном аспекте второй бактериальный изолят продуцирует индол-3-уксусную кислоту на уровне по меньшей

мере в 8 раз больше уровня индол-3-уксусной кислоты, продуцируемой контрольным бактериальным штаммом. В одном аспекте второй бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus или Clostridium aldenense. В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 10.

[0051] В одном аспекте SCFA представляет собой бутират. В одном аспекте SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 20 мМ. В одном аспекте SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 25 мМ. В одном аспекте SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 30 мМ. В одном аспекте SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 35 мМ. В одном аспекте второй функциональный анализ включает инкубацию второго бактериального изолята с субстратом. В одном аспекте субстрат содержит по меньшей мере одно из олигосахарида, Sunfiber или ячменного солода. В одном аспекте олигосахарид включает по меньшей мере один из фруктоолигосахарида (FOS) и ксилоолигосахарида (XOS). В одном аспекте субстрат содержит как фруктоолигосахарид (FOS), так и ксилоолигосахарид (XOS). В одном аспекте второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 2.

[0052] В данном документе представлен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей первый и второй человеческий бактериальный изолят, субъекту, нуждающемуся в этом. В одном аспекте доза по меньшей мере одного из первого и второго бактериальных изолятов составляет менее 10^{10} клеток/мл.

[0053] В одном аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Bacteroides cellulosilyticus и по меньшей мере один из Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Subdoligranulum variabile и Eubacterium rectale, причем по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из образцов стула различных доноров.

[0054] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Faecalibacterium prausnitzii. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает два различных бактериальных изолята, каждый из которых является представителем вида Faecalibacterium prausnitzii. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Subdoligranulum variabile. В

вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[0055] В одном аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает два различных бактериальных изолята, каждый из которых является представителем вида Faecalibacterium prausnitzii.

[0056] В вариантах осуществления два различных бактериальных изолята выделены из образцов стула различных доноров-людей. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[0057] В одном аспекте представлен способ лечения или предупреждения синдрома раздраженного кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту множества бактериальных изолятов, причем один из бактериальных изолятов включает Bacteroides cellulosilyticus, и при этом по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов вводят субъекту в различных фармацевтических композициях.

[0058] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Subdoligranulum variabile и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Subdoligranulum variabile и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Eubacterium rectale, и два различных бактериальных изолята, каждый из которых является представителем вида Faecalibacterium prausnitzii.

[0059] В одном аспекте представлен способ производства, при этом способ включает культивацию Bacteroides cellulosilyticus в виде чистой культуры; и

лиофилизацию бактерий из чистой культуры B. cellulosilyticus с получением лиофилизата B. cellulosilyticus.

[0060] В вариантах осуществления способ дополнительно включает объединение лиофилизата B. cellulosilyticus со вторым лиофилизатом, причем второй лиофилизат получают посредством лиофилизации бактерий из чистой культуры по меньшей мере одного из Faecalibacterium prausnitzii, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Subdoligranulum variabile и Eubacterium rectale.

[0061] В одном аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем количество клеток первого бактериального изолята из множества бактериальных изолятов по меньшей мере на 1% больше количества клеток второго бактериального изолята из множества бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов выбрано из группы, состоящей из: Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Subdogranulum variabile, Eubacterium rectale, Odoribacter splanchnicus, Alistipes shahii и Akkermansia muciniphila.

[0062] В вариантах осуществления количество клеток первого бактериального изолята по меньшей мере на 10% больше количества клеток второго бактериального изолята. В вариантах осуществления первый бактериальный изолят включает один из Eubacterium rectale и Faecalibacterium prausnitzii. В вариантах осуществления второй бактериальный изолят включает один из Alistipes shahii и Akkermansia muciniphila. В вариантах осуществления первый и второй бактериальные изоляты включают Faecalibacterium prausnitzii. В вариантах осуществления первый бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 1.

[0063] В одном аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем количество клеток первого бактериального изолята из множества бактериальных изолятов по меньшей мере на 1% больше количества клеток второго бактериального изолята из множества бактериальных изолятов, причем каждый из первого и второго бактериальных изолятов включают Faecalibacterium prausnitzii.

[0064] В вариантах осуществления количество клеток первого бактериального изолята по меньшей мере на 10% больше количества клеток второго бактериального изолята. В вариантах осуществления первый бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 7. В вариантах осуществления второй бактериальный изолят содержит последовательность

16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 1.

[0065] В одном аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая бактериальный изолят, причем бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 97% идентична последовательности 16S рРНК бактериального штамма, который либо (i) содержится в группе здоровых людей больше, чем в группе больных язвенным колитом (ЯК), и/или (ii) коррелирует с клинической ремиссией одного или более симптомов ЯК в группе пациентов после лечения каждого пациента из группы пациентов посредством трансплантации фекальной микробиоты, причем перекрестное комбинированное p-значение бактериального штамма меньше $1x10^{-10}$.

[0066] В вариантах осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 99% идентична последовательности 16S рРНК бактериального штамма. В вариантах осуществления бактериальный изолят включает по меньшей мере один из Odoribacter splanchnicus, Eubacterium rectale, Bacteroides cellulosilyticus и Alistipes shahii. В вариантах осуществления перекрестное комбинированное p-значение бактериального штамма составляет менее $1x10^{-14}$. В вариантах осуществления бактериальный изолят включает по меньшей мере один из Odoribacter splanchnicus и Alistipes shahii. В вариантах осуществления перекрестное комбинированное p-значение бактериального штамма составляет менее $1x10^{-20}$. В вариантах осуществления бактериальный изолят включает Alistipes shahii. В вариантах осуществления Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 97% идентична SEQ ID NO: 18.

[0067] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает лиофилизированные бактерии. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов не включает Escherichia coli. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления, раскрытая в данном документе, не является образцом стула или его минимально обработанной версией.

[0068] В вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (a) бактериальный изолят и (b) фармацевтически приемлемый антиоксидант, криопротектор, лиопротектор, связующее вещество, разрыхлитель, вспомогательное вещество, наполнитель, консервант, кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист и/или ингибитор протонного насоса; при этом бактериальный изолят содержит один, или два, или три, или четыре, или пять, или шесть, или семь, или восемь, или девять, или десять (в случае таблиц 42 или 43) бактериальных изолятов из любой из таблиц 36-43. В вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (a)

бактериальный изолят и (b) фармацевтически приемлемый антиоксидант, криопротектор, лиопротектор, связующее вещество, разрыхлитель, вспомогательное вещество, наполнитель, консервант, кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист и/или ингибитор протонного насоса; при этом бактериальный изолят включает девять бактериальных изолятов из любой из таблиц 36-43. В вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (a) бактериальный изолят и (b) фармацевтически приемлемый антиоксидант, криопротектор, лиопротектор, связующее вещество, разрыхлитель, вспомогательное вещество, наполнитель, консервант, кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист и/или ингибитор протонного насоса; при этом бактериальный изолят состоит из девяти бактериальных изолятов из любой из таблиц 36-43.

[0069] В аспектах представлен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту.

[0070] В аспектах представлен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение бактериального изолята, включающего один, или два, или три, или четыре, или пять, или шесть, или семь, или восемь, или девять, или десять (в случае таблиц 42 или 43) бактериальных изолятов из любой из таблиц 36-43. В вариантах осуществления бактериальный(-ые) изолят(-ы) составляют совместно и/или вводят совместно. В вариантах осуществления представлен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей (a) бактериальный изолят и (b) фармацевтически приемлемый антиоксидант, криопротектор, лиопротектор, связующее вещество, разрыхлитель, вспомогательное вещество, наполнитель, консервант, кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист, и/или ингибитор протонного насоса; при этом бактериальный изолят содержит один, или два, или три, или четыре, или пять, или шесть, или семь, или восемь, или девять, или десять (в случае таблиц 42 или 43) бактериальных изолятов из любой из таблиц 36-43. В вариантах осуществления представлен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей (a) бактериальный изолят и (b) фармацевтически приемлемый антиоксидант, криопротектор, лиопротектор, связующее вещество, разрыхлитель, вспомогательное вещество, наполнитель, консервант, кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист и/или ингибитор протонного насоса; при этом бактериальный изолят содержит девять бактериальных изолятов из любой из таблиц 36-43. В вариантах осуществления представлен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий

введение фармацевтической композиции, содержащей (a) бактериальный изолят и (b) фармацевтически приемлемый антиоксидант, криопротектор, лиопротектор, связующее вещество, разрыхлитель, вспомогательное вещество, наполнитель, консервант, кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист и/или ингибитор протонного насоса; при этом бактериальный изолят состоит из девяти бактериальных изолятов из любой из таблиц 36-43.

[0071] Любой аспект или вариант осуществления, описанные в настоящем документе, могут быть объединены с любым другим аспектом или вариантом осуществления, раскрытым в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0072] На ФИГ. 1A представлен график, демонстрирующий результаты количественного анализа короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) по измерению концентрации бутирата (в мМ), секретируемых различными бактериальными изолятами через двадцать четыре часа инкубации в субстратном буфере. На ФИГ. 1B показано процентное содержание преобразованного бутирата, нормализованного к количеству углерода.

[0073] На ФИГ. 2A-ФИГ. 2E показана продукция бактериальными изолятами арильных углеводородов, а именно индола (ФИГ. 2A), триптамина (ФИГ. 2B), кинуреновой кислоты (ФИГ. 2C), кинуренина (ФИГ. 2D) и индол-3-уксусной кислоты (ФИГ. 2E).

[0074] На ФИГ. 3 показано соотношение между дозой различных бактериальных штаммов, соответствующих по последовательности 16S рРНК, бактериальным изолятам и прививке штаммов после введения субъекту некультивированных фекальных бактерий, содержащих данные штаммы.

[0075] На ФИГ. 4A-E показаны противовоспалительные эффекты бактериальной смеси из 8 штаммов при инкубации с PBMC, обработанными индуцирующими воспаление E. coli относительно IL-23 (ФИГ. 4A), TNF-α (ФИГ. 4B), IL-10 (ФИГ. 4C), IFN-γ (ФИГ. 4D) и IL-12p70 (ФИГ. 4E).

[0076] На ФИГ. 5A-E показаны противовоспалительные эффекты бактериальной смеси из 7 штаммов, при инкубации с PBMC, обработанными индуцирующими воспаление E. coli относительно IL-23 (ФИГ. 5A), TNF-α (ФИГ. 5B), IL-10 (ФИГ. 5C), IFN-γ (ФИГ. 5D) и IL-12p70 (ФИГ. 5E).

[0077] На ФИГ. 6 показана прививка четырех бактериальных изолятов после введения не содержащим микроорганизмов мышам фармацевтической композиции, содержащей данные изоляты.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0078] В данном документе описаны бактериальные изоляты и смеси бактериальных изолятов, которые можно применять для эффективного предупреждения и/или лечения различных расстройств, связанных с дисбиозом кишечника.

[0079] Если в данном документе не указано иное, термины следует понимать в соответствии с общепринятым использованием специалистами средней квалификации в соответствующей области.

[0080] Применяемые в описании данного раскрытия и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа предназначены для включения также форм множественного числа, если контекст явно не указывает иное.

[0081] В контексте данного документа термин «и/или» относится к каждой и ко всем возможным комбинациям одного или большего числа связанных перечисляемых элементов, а также к отсутствию комбинаций при интерпретации в качестве альтернативы («или»), и охватывает их.

[0082] В контексте данного документа «около» и «приблизительно», если речь идет об измеряемой величине, такой как процент, плотность, объем и т. п., означает включение изменений на 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или даже 0,1% указанного количества.

[0083] В контексте данного документа термин «по существу», при использовании для модификации качества, обычно допускает определенную степень изменения без потери данного качества. Например, в некоторых аспектах такая степень изменения может составлять менее 0,1%, около 0,1%, около 0,2%, около 0,3%, около 0,4%, около 0,5%, около 0,6%, около 0,7%, около 0,8%, около 0,9%, около 1%, от 1 до 2%, от 2 до 3%, от 3 до 4%, от 4 до 5% или более 5%.

[0084] В контексте данного документа термин «лечение» относится к (i) полному или частичному ингибированию заболевания, расстройства или состояния, например, остановка его развития; (ii) полное или частичное облегчение заболевания, расстройства или состояния, например, обеспечение регрессии заболевания, расстройства и/или состояния; или (iii) полное или частичное предупреждение возникновения заболевания, расстройства или состояния у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или состоянию, но которому пока не поставлен диагноз. Подобным образом, «лечение» относится как к терапевтическому лечению, так и профилактическим или предупредительным мерам.

[0085] В контексте данного документа «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически активная доза» относится к количеству композиции, которое

является эффективным для лечения указанного заболевания, расстройства или состояния.

[0086] В контексте данного документа «микробиота» и «микрофлора» относятся к сообщество микробов, которые проживают внутри или снаружи организма субъекта, как постоянно, так и временно, включая эукариоты, архебактерии, бактерии и вирусы (включая бактериальные вирусы (т. е., фаги)). Неотобранная фекальная микробиота относится к сообществу или смеси фекальных микробов, полученных из фекального образца донора без отбора и существенно напоминающих микробные составляющие и структуру популяции, обнаруженные в таком фекальном образце.

[0087] В контексте данного документа «стерильный фекальный фильтрат» или «бесклеточный фекальный фильтрат» относится к жидкому компоненту фекального материала, в котором жидкий компонент не содержит или по существу не содержит клеточных живых организмов (например, бактерий, грибков или их спор), но сохраняет бактериофаги и бесклеточные биологические материалы. В вариантах осуществления бесклеточный или стерильный фекальный фильтрат также не содержит вирусы для эукариотических клеток-хозяев.

[0088] В контексте данного документа «эукариотический» относится к принадлежности к клетке, содержащей ядро и связанные с мембраной органеллы.

[0089] В контексте данного документа «бактерии», «бактерия» и «архебактерии» относятся к одноклеточным прокариотам, у которых отсутствуют связанные с мембраной ядра и органеллы.

[0090] В контексте данного документа термин «колониеобразующие единицы» (КОЕ) относится к оценке числа жизнеспособных клеток микроорганизмов в данном образце.

[0091] В контексте данного документа «жизнеспособный» означает обладание способностью к размножению. В одном варианте осуществления бактериальная спора является жизнеспособной. В другом варианте осуществления вегетативная бактериальная клетка является жизнеспособной.

[0092] В контексте данного документа «фекальные бактерии» относятся к бактериям, которые могут быть обнаружены в фекальных массах.

[0093] В контексте данного документа «выделенный» или «очищенный» относится к бактерии или другой единице или веществу, которые были (1) отделены по меньшей мере от некоторых компонентов, с которым они были связаны при первоначальном продуцировании (будь то в природе или в экспериментальных условиях), и/или (2) продуцированы, получены, очищены и/или произведены с помощью человека. Выделенные или очищенные бактерии могут быть отделены по меньшей мере от около

10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или более других компонентов, с которыми они были изначально связаны.

[0094] В контексте данного документа «цитотоксическая» активность бактерии включает способность уничтожать бактериальную клетку, такую как патогенная бактериальная клетка. «Цитостатическая» активность бактерии включает способность подавлять, частично или полностью, рост, метаболизм, и/или пролиферацию бактериальной клетки, такой как патогенная бактериальная клетка.

[0095] В контексте данного документа термины «патоген» и «патогенный», если речь идет о бактерии или любом другом организме или единице, включает любой такой организм или единицу, которые способны вызывать или влиять на заболевание, расстройство или состояние организма-хозяина, содержащего такие организм или единицу.

[0096] В контексте данного документа термин «спора» или популяция «спор» включает бактерии (или другие одноклеточные организмы), которые в целом являются жизнеспособными, более устойчивыми к влияниям окружающей среды, таким как нагрев и бактерицидные средства, чем вегетативные формы тех же бактерий, и обычно способные к развитию и прорастанию. «Спорообразователи» или бактерии, «способные к образованию спор», представляют собой такие бактерии, которые содержат гены и другие необходимые способности для производства спор в подходящих условиях окружающей среды.

[0097] В контексте данного документа «комбинация» двух или более бактерий включает физическое совместное существование двух бактерий, либо в одном материале или продукте, либо в физически соединенных продуктах, а также временное совместное введение или совместное размещение двух бактерий.

[0098] В контексте данного документа «бактериальный изолят» относится к популяции по существу генетически идентичных бактериальных клеток, образованных посредством пролиферации при бинарном делении из единственной предшественницы бактериальной клетки (например, посредством культивирования бактерий). Как правило, бактериальный изолят изначально выделен в виде генетически чистой клетки или популяции клеток, например, в виде одной колонии на твердой культуральной среде или посредством серийных разведений в жидкой культуре, и после этого депонирован (например, в виде замороженного продукта) с получением постоянного и стабильного источника изолята. В некоторых вариантах осуществления после выделения бактериальный изолят может быть пророщен в виде чистой популяции клеток; в других вариантах осуществления несколько изолятов бактерий могут быть выращены

одновременно в том же сосуде, что и смешанная культура. Термин «по существу генетически идентичный» относится к очень высокой (более 99%) генетической идентичности между различными клетками в незагрязненных смесях, вследствие их размножения от общего предшественника, но объясняет незначительное генетическое различие внутри популяции вследствие накопления относительно редких мутаций. Обычно бактериальный изолят синонимичен культивированной популяции клеток. Как правило, бактериальный изолят состоит из непатогенных бактерий.

[0099] В контексте данного документа термин «микробная смесь», иногда называемый «микробным сообществом», или «синтетической бактериальной смесью», или «бактериальной смесью», относится к сконструированной композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей определенное сообщество нескольких бактериальных изолятов. Термин «определенное сообщество нескольких бактериальных изолятов» означает, что микробная смесь содержит два или более бактериальных изолятов, и что число и идентичность каждого бактериального изолята в смеси известны, и, таким образом, смесь может постоянно производится (например, посредством объединения выделенных бактериальных штаммов) в виде фармацевтической композиции со стабильными свойствами во всех отдельных партиях. В данном документе «идентичность» бактериального изолята может относиться к любой характеристике изолята, которая уникально идентифицирует изолят в виде различных одного или более других изолятов или бактериальных штаммов. Примеры идентифицирующих характеристик включают последовательности ДНК, такие как последовательности 16S рРНК, последовательность одной или более кодирующих или некодирующих областей и целые геномные последовательности, уровни экспрессии генов, физиологические или метаболические признаки, или анатомические признаки, такие как профили окрашивания или характеристики клеточных стенок.

[00100] Микробную смесь или сообщество, описанные в данном документе (например, образованные из бактериальных штаммов фекального происхождения), можно отличать от композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей «некультивированную фекальную микробиоту», которая относится к смеси нескольких бактериальных штаммов, которая была по меньшей мере частично экстрагирована или очищена из образца стула без культивации штаммов в культуральной среде. Этапы, предпринятые для извлечения микробиоты или фекальных бактерий из образца стула, могут включать, например, гомогенизацию и фильтрацию образца стула для отделения фекальных бактериальных штаммов от бесклеточного материала стула, таких как волокна и грубые твердые частицы, а также, например, эукариотические клетки-хозяева и вирусы.

Получение фармацевтической композиции, содержащей некультивированную фекальную микробиоту, может в некоторых вариантах осуществления включать удаление некоторых типов (например, видов) бактерий из микробиоты и/или добавление одного или более бактериальных штаммов в микробиоту. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать один или более культивированных бактериальных штаммов (например, бактериальных изолятов), объединенных с некультивированной фекальной микробиотой.

[00101] В данном документе «некультивированные фекальные бактерии» или «получение некультивированных фекальных бактерий» относятся к препарату, содержащему несколько непатогенных жизнеспособных бактериальных штаммов, которые были собраны, экстрагированы или очищены из одного или более образцов стула, без культивации штаммов (например, в культуральной среде). Такой препарат некультивированных фекальных бактерий также может называться набором некультивированных фекальных бактерий или популяцией некультивированных фекальных бактерий. В определенных вариантах осуществления некультивированная фекальная микробиота включает препарат некультивированных фекальных бактерий.

[00102] В настоящем изобретении предусмотрены композиции (например, фармацевтические композиции), которые содержат как бактериальный изолят (например, один микробный изолят или микробную смесь), так и некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий. Например, в определенных вариантах осуществления композиция может содержать по существу полную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, экстрагированных или очищенных из образца стула здорового индивида, дополненного или «меченного» одним или более бактериальными изолятами.

[00103] В данном документе термин «микробная смесь» и «микробное терапевтическое средство» предназначены для широкого включения любой композиции или лекарственного средства, которые включают в себя бактериальный изолят, микробную смесь, препарат некультивированных фекальных бактерий и/или некультивированную фекальную микробиоту.

[00104] В данном документе «по меньшей мере на 95% идентична», если речь идет о последовательности 16S рРНК, относится к последовательности ДНК субъекта, которая идентична эталонной последовательности ДНК по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 95,5%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 96,5%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 97,5%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 98,5%, по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 99,5% или 100%.

[00105] В контексте данного документа «субъект» относится к любому субъекту-животному, в том числе людям, лабораторным животным (например, приматам, крысам, мышам), сельскохозяйственным животным (например, коровам, овцам, козам, свиньям, индейкам, курам) и домашним животным (например, собакам, кошкам, грызунам, и т. д.). В вариантах осуществления субъект и/или животное представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью, кролика, овцу или отличного от человека примата, такого как обезьяна, шимпанзе или бабуин. В других вариантах осуществления субъект и/или животное представляет собой отличное от млекопитающего животное, например данио-рерио. Предпочтительными субъектами являются субъекты-люди. Субъект-человек может быть ребенком, взрослым или гериатрическим субъектом. В некоторых вариантах осуществления термины «пациент» и «субъект» применяются взаимозаменяемо.

[00106] В контексте данного документа «индекс разнообразия Шеннона» относится к индексу разнообразия, что объясняет содержание и равномерность распределения видов, присутствующих в указанном сообществе с использованием формулы

$$H = -\sum_{i=1}^{R} p_i \ln p_i$$

где H представляет собой индекс разнообразия Шеннона, R представляет собой общее число видов в сообществе, и p_i представляет собой долю R, в составе iго вида. Более высокие значения указывают на разнообразные и равномерно распределенные сообщества, а значение 0 указывает на то, что в данном сообществе присутствует только один вид. Для дальнейшего справки, см. Shannon and Weaver, (1949) The mathematical theory of communication. The University of Illinois Press, Urbana. 117pp.

[00107] В контексте данного документа «антибиотик» относится к веществу, которое применяют для лечения и/или предупреждения бактериальной инфекции посредством уничтожения бактерий, ингибирования роста бактерий или снижения жизнеспособности бактерий.

[00108] В контексте данного документа «прерывистый график дозирования препарата» относится к графику дозирования, в котором фармацевтическую композицию вводят в течение некоторого периода времени (начальный период лечения), за которым следует второй период времени, в течение которого лечение такой фармацевтической композицией откладывается (период покоя). За периодом покоя может необязательно следовать третий период, в течение которого лечение снова вводят (либо в той же дозировке, что и в начальный период лечения, либо отличной дозировке), за которым

могут следовать дальнейшие периоды покоя и лечения по мере необходимости. Прерывистые режимы дозирования могут быть выражены как период лечения в днях или неделях/период покоя в днях или неделях. Например, прерывистый график дозирования 4/1 относится к прерывистому режиму дозирования, при котором период лечения составляет четыре недели/дня, а период покоя составляет одну неделю/день, в зависимости от обстоятельств.

[00109] В контексте данного документа «непрерывный график дозирования» относится к графику дозирования, в течение которого фармацевтическую композицию вводят в течение периода лечения без периода покоя. В течение всего периода лечения с непрерывным графиком дозирования фармацевтическую композицию можно вводить, например, ежедневно, или через день, или каждые три дня. В день, когда вводят фармацевтическую композицию, ее можно вводить в одной дозе или в нескольких дозах в течение дня.

[00110] В контексте данного документа «частота дозирования» относится к частоте введения доз фармацевтической композиции в указанное время. Частота дозирования может быть указана как количество доз за указанное время, например, один раз в сутки, один раз в неделю или один раз в две недели.

[00111] В контексте данного документа «интервал дозирования» относится к количеству времени, который проходит между последовательными дозами фармацевтической композиции, которую вводят субъекту.

[00112] В контексте данного документа «расстройство, связанное с дисбиозом кишечника» или «расстройство, связанное с дисбиозом ЖК» или «дисбиоз» относится к расстройству или заболеванию, вызванному атипичным или нездоровым микробиомом, например, который включает определенные нежелательные бактериальные штаммы и/или не включает определенные необходимые бактериальные штаммы. Примеры включают, без ограничения, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника (СРК), инфекцию C. difficile (CDI), связанное с C. difficile заболевание (CDAD) и неблагоприятный эффект, вызванный приемом антибиотиков. Примеры ВЗК включают язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) и паучит.

[00113] В одном аспекте у субъекта было диагностировано расстройство, связанное с дисбиозом кишечника. В другом аспекте субъект, подлежащий лечению, имеет риск развития или предрасположен к заболеванию, связанному с дисбиозом кишечника, который подлежит предупреждению. В аспектах субъект, подлежащий лечению, является субъектом, у которого расстройство, связанное с дисбиозом кишечника,

подлежит предупреждению.

Бактериальные изоляты и микробные смеси

[00114] В данном документе описаны фармацевтические композиции, составы, способы производства и варианты применения бактериальных изолятов и микробных смесей бактериальных изолятов в лечении различных расстройств, связанных с дисбиозом кишечника, например расстройств желудочно-кишечного тракта.

[00115] Один аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Bacteroides stercoris и по меньшей мере два из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale, причем по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из стула различных доноров-людей.

[00116] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере три из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере четыре из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере пять из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере пять из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере шесть из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере семь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii,

Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере восемь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[00117] В вариантах осуществления композиция включает последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична по последовательности с нуклеотидными последовательностями, выбранными из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 7, 8, 11, 14, 18, 19, 20, 22 и 23. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterium prausnitzii, причем по меньшей мере два бактериальных изолята содержат различные последовательности 16S рРНК. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит последовательности 16S рРНК, которые по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентичны по последовательности с нуклеотидными последовательностями SEQ ID NO: 1 и 7.

[00118] В аспектах фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную (например, по меньшей мере на 95% идентичную, по меньшей мере на 95,5% идентичную, по меньшей мере на 96% идентичную, по меньшей мере на 96,5% идентичную, по меньшей мере на 97% идентичную, по меньшей мере на 97,5% идентичную, по меньшей мере на 98% идентичную, по меньшей мере на 98,5% идентичную, по меньшей мере на 99% идентичную, по меньшей мере на 99,5% идентичную или 100% идентичную) последовательности 16S рРНК одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 1. В вариантах осуществления композиция содержит один бактериальный изолят. В вариантах осуществления композиция представляет собой микробную смесь, которая содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, по меньшей мере три бактериальных изолята, по меньшей мере четыре бактериальных изолята, по меньшей мере пять бактериальных изолятов, по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, по меньшей мере семь бактериальных изолятов, по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, по меньшей мере девять бактериальных изолятов, по меньшей мере десять бактериальных изолятов или более бактериальных изолятов, например пятнадцать, двадцать, двадцать пять, тридцать или более бактериальных изолятов. В вариантах осуществления каждый из, например, трех,

четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти бактериальных изолятов содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 1.

[00119] В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит фекальные бактерии. В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит один или более бактериальных изолятов, экстрагированных, выделенных и/или культивированных из образца стула здорового донора-человека. В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит один или боле, два или более, три или более, четыре или более, или пять или более выделенных, очищенных или культивированных микроорганизмов, выбранных из группы,состоящей из Akkermansia, Alistipes, Anaerostipes, Bacillus, Bacteroides, Blautia, Clostridium, Collinsella, Coprococcus, Dorea, Eubacterium, Faecalibacterium, Fusobacterium, Odoribacter, Parabacteroides, Phascolarctobacterium, Propionibacterium, Roseburia, Subdoligranulum, Lactobacillus, Ruminococcus, Escherichia, Gemmiger, Desulfomonas, Peptostreptococcus и их комбинации.

[00120] В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, или по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать или по меньшей мере двенадцать фекальных микрорганизмов (например, бактериальных изолятов), выбранных из группы, состоящей из Faecalibacterium prausnitzii, Odoribacter splanchnicus, Anaerostipes hadrus, Alistipes onderdonkii, Alistipes putredinis, Parabacteroides merdae, Dorea longicatena, Eubacterium rectale, Blautia obeum, Blautia sp., Clostridium aldenense, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides stercoris, Bacteroides cellulosilyticus, Alistipes finegoldii, Coprococcus comes, Alistipes shahii, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Phascolarctobacterium faecium, Subdoligranulum variabile и их комбинации. В вариантах осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter sp. В одном варианте осуществления Odoribacter sp. включает Odoribacter splanchnicus. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Odoribacter sp., включает Odoribacter laneus. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia obeum. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia massiliensis. В вариантах осуществления бактериальный

изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia coccoides. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia producta. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia schinkii. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia hydrogenotrophica. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia luti. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia hansenii. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia faecis. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia stercoris. В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Blautia sp., включает Blautia wexlerae.

[00121] В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, не содержит жизнеспособные Bacteroides, Fusobacterium, Propionibacterium, Lactobacillus, Ruminococcus, Escherichia coli, Gemmiger, Desulfomonas, Peptostreptococcus, Bifidobacterium, Monilia или любую их комбинацию. В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, не содержит жизнеспособные Bacteroides fragilis sp. vulgatus, Collinsella aerofaciens, Bacteroides fragilis sp. thetaiotaomicron, Peptostreptococcus productus II, Parabacteroides distasonis, Fusobacterium prausnitzii, Coprococcus eutactus, Collinsella aerofaciens III, Peptostreptococcus productus I, Ruminococcus bromii, Bifidobacterium adolescentis, Gemmiger formicilis, Bifidobacterium longum, Eubacterium siraeum, Ruminococcus torques, Eubacterium rectale, Eubacterium eligens, Bacteroides eggerthii, Clostridium leptum, Bacteroides fragilis sp. A, Eubacterium biforme, Bifidobacterium infantis, Eubacterium rectale III-F, Coprococcus comes, Pseudoflavonifractor capillosus, Ruminococcus albus, Dorea formicigenerans, Eubacterium hallii, Eubacterium ventriosum I, Fusobacterium russi, Ruminococcus obeum, Eubacterium rectale, Clostridium ramosum, Lactobacillus leichmannii, Ruminococcus callidus, Butyrivibrio crossotus, Acidaminococcus fermentans, Eubacterium ventriosum, Bacteroides fragilis sp. fragilis, Bacteroides AR, Coprococcus catus, Aerostipes hadrus, Eubacterium cylindroides, Eubacterium ruminantium, Eubacterium CH-1, Staphylococcus epidermidis, Peptostreptococcus BL, Eubacterium limosum, Tissirella praeacuta, Bacteroides L, Fusobacterium mortiferum I, Fusobacterium naviforme, Clostridium innocuum, Clostridium ramosum, Propionibacterium acnes, Ruminococcus flavefaciens, Ruminococcus AT, Peptococcus AU-1, Bacteroides fragilis sp. ovatus, -sp. d, -sp. f; Bacteroides L-1, L-5; Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium mortiferum, Escherichia coli, Gemella morbillorum, Finegoldia magnus, Peptococcus G, -AU-2; Streptococcus intermedius, Ruminococcus lactaris,

Ruminococcus CO Gemmiger X, Coprococcus BH, -CC; Eubacterium tenue, Eubacterium ramulus, Bacteroides clostridiiformis sp. clostridliformis, Bacteroides coagulans, Prevotella oralis, Prevotella ruminicola, Odoribacter sp. (например, Odoribacter splanchnicus и/или Odoriacter laneus), Desuifomonas pigra, Lactobacillus G, Succinivibrio A или их комбинацию.

[00122] В различных вариантах осуществления бактериальные изоляты, описанные в данном документе, включают бактерии, выделенные из или очищенные из человеческого материала. В различных вариантах осуществления все или подмножество бактериальных изолятов, введенных в микробную смесь, описанную в данном документе, выделены или очищены из человеческого материала. Например, один или более бактериальных изолятов могут быть очищены или выделены из образца стула одного или более здоровых доноров-людей, предварительно обследованных в отношении инфекционных агентов. В других примерах бактериальный изолят может быть выделен или очищен из аспиратов жидкости ЖК тракта или биопсии слизистой оболочки из области в ЖК тракте.

[00123] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция или микробная смесь содержит множество бактериальных изолятов, выделенных или очищенных из образцов стула нескольких доноров-людей. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция или микробная смесь содержит множество бактериальных изолятов, выделенных или очищенных из образца стула или образцов стула только одного донора-человека.

[00124] В некоторых вариантах осуществления бактериальный изолят, введенный в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, включает живые вегетативные клетки. В некоторых вариантах осуществления бактериальный изолят включает бактерии, способные образовывать споры. В некоторых вариантах осуществления бактериальный изолят включает бактерии в форме спор, например жизнеспособных спор. В некоторых вариантах осуществления бактериальный изолят включает бактерии в форме живых вегетативных клеток и спор. В некоторых вариантах осуществления бактериальный изолят по существу не содержит живые вегетативные клетки. В некоторых вариантах осуществления вся микробная смесь по существу не содержит живые вегетативные клетки. В некоторых вариантах осуществления бактериальный изолят по существу не содержит споры. В некоторых вариантах осуществления вся микробная смесь по существу не содержит споры.

[00125] В аспектах фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один бактериальный изолят, представленный в таблице 1, или бактериальный изолят, содержащий последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична

последовательности 16S рРНК одного или более из бактериальных изолятов, представленных в таблице 1. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую по меньшей мере два бактериальных изолята, представленных в таблице 1, или по меньшей мере два бактериальных изолята, содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1. Каждый бактериальный изолят в таблице 1 идентифицирован латинским названием, идентификационным номером (номером ID) и идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно его последовательности 16S рРНК.

Таблица 1

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3
Alistipes onderdonkii	IS00004389	4
Parabacteroides merdae	IS00006167	5
Dorea longicatena	IS00006618	6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7
Eubacterium rectale	IS00006864	8
Blautia obeum	PI00000053	9
Clostridium aldenense	PI00000097	10
Bacteroides uniformis	PI00000137	11
Bacteroides vulgatus	PI00000138	12
Bacteroides stercoris	PI00000146	13
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14
Alistipes finegoldii	PI00000340	15
Bacteroides uniformis	PI00000352	16
Coprococcus comes	PI00000370	17
Alistipes shahii	PI00000395	18
Roseburia faecis	PI00000404	19
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20

Phascolarctobacterium faecium	PI00000289	21
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22
Subdoligranulum variabile	IS00007357	23
Blautia sp.	IS00002788	34
Alistipes putredinis	IS00008139	35
Alistipes putredinis	IS00008142	36
Alistipes putredinis	IS00008177	37

[00126] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую от около 2 до около 50 бактериальных изолятов, от около 3 до около 50 бактериальных изолятов, от около 3 до около 45 бактериальных изолятов, от около 3 до около 40 бактериальных изолятов, от около 3 до около 35 бактериальных изолятов, от около 3 до около 30 бактериальных изолятов, от около 3 до около 20 бактериальных изолятов, от около 3 до около 15 бактериальных изолятов, от около 3 до около 10 бактериальных изолятов и от около 3 до около 9 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую около 30 бактериальных изолятов, или около 29 бактериальных изолятов, или около 28 бактериальных изолятов, или около 27 бактериальных изолятов, или около 26 бактериальных изолятов, или около 25 бактериальных изолятов, или около 24 бактериальных изолятов, или около 23 бактериальных изолятов, или около 22 бактериальных изолятов, или около 21 бактериальных изолятов, или около 19 бактериальных изолятов, или около 18 бактериальных изолятов, или около 17 бактериальных изолятов, или около 16 бактериальных изолятов, или около 15 бактериальных изолятов, или около 14 бактериальных изолятов, или около 13 бактериальных изолятов, или около 12 бактериальных изолятов, или около 11 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 10 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 9 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 8 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 7 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 6 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 5 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция

содержит микробную смесь, содержащую 4 бактериальных изолята. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 3 бактериальных изолята. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 2 бактериальных изолята.

[00127] В вариантах осуществления микробная смесь содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, по меньшей мере три бактериальных изолята, по меньшей мере четыре бактериальных изолята, по меньшей мере пять бактериальных изолятов, по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, по меньшей мере семь бактериальных изолятов, по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, по меньшей мере девять бактериальных изолятов, по меньшей мере десять бактериальных изолятов или большее число бактериальных изолятов, например пятнадцать, двадцать, двадцать пять, тридцать или более бактериальных изолятов. В вариантах осуществления каждый из трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти бактериальных изолятов содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 1.

[00128] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую от около 6 до около 20 бактериальных изолятов, представленных в таблице 1, или содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 1, или, например, от около 6 до около 15 бактериальных изолятов, от около 6 до около 10 бактериальных изолятов, от около 6 до около 9 бактериальных изолятов. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 30 бактериальных изолятов, или 29 бактериальных изолятов, или 28 бактериальных изолятов, или 27 бактериальных изолятов, или 26 бактериальных изолятов, или 25 бактериальных изолятов, или 24 бактериальных изолятов, или 23 бактериальных изолятов, или 22 бактериальных изолятов, или 21 бактериальных изолятов, или 20 бактериальных изолятов, или 19 бактериальных изолятов, или 18 бактериальных изолятов, или 17 бактериальных изолятов, или 16 бактериальных изолятов, или 15 бактериальных изолятов, или 14 бактериальных изолятов, или 13 бактериальных изолятов, или 12 бактериальных изолятов, или 11 бактериальных изолятов, или 10 бактериальных изолятов, или 9 бактериальных изолятов, или 8 бактериальных изолятов, или 7 бактериальных изолятов, или 6 бактериальных изолятов, или 5 бактериальных изолятов, или 4 бактериальных изолята, или 3 бактериальных изолята, или 2 бактериальных изолята, или 1 бактериальный изолят,

представленных в таблице 1, или содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 8 бактериальных изолятов, представленных в таблице 1, или содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 7 бактериальных изолятов, представленных в таблице 1, или содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую 6 бактериальных изолятов, представленных в таблице 1, или содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один бактериальный изолят, представленный в таблице 1, или содержащий последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1.

[00129] В вариантах осуществления бактериальный изолят, введенный в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, способен улучшать здоровье субъекта, которому вводят композицию. В вариантах осуществления бактериальный изолят влияет на здоровье субъекта посредством индукции или влияния на один или более биологических механизмов, которые действуют в организме субъекта, осуществляя влияние на здоровье субъекта. Иллюстративные механизмы включают продукцию SCFA бактериальным изолятом в кишечнике субъекта или модуляцию бактериальным изолятом продукции и/или высвобождения цитокина клеткой субъекта (например, клеткой кишечника). Другим иллюстративным механизмом является продукция бактериальным изолятом арильного углеводорода, способного связываться и активировать рецептор арильного углеводорода (AhR) клетки субъекта. В другом примере бактериальный изолят более распространен в кишечнике или фекальной микробиоте здорового субъекта-человека по сравнению с пациентом с дисбиозом кишечника, или более распространена у человека-субъекта в состоянии ремиссии дисбиоза кишечника по сравнению с пациентом с дисбиозом кишечника. Повышенное содержание бактериальных изолятов в кишечнике здорового человека может свидетельствовать о положительном

влиянии бактериального изолята на здоровье субъекта, даже несмотря на то, что точный механизм действия, с помощью которого бактериальный изолят вызывает свой эффект не может быть понят (т. е., бактериальный изолят оказывает влияние на здоровье субъекта, механизм которого неизвестен).

[00130] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, способных продуцировать одну или более SCFA или усиливать продукцию SCFA посредством одного или более бактериальных штаммов. В контексте данного документа «SCFA» относится к жирным кислотам с алифатическим хвостом из от одного до шести атомов углерода. SCFA могут быть продуцированы бактериями в ходе бактериального метаболизма, например в ходе ферментации, например, углеводородов, белков, пептидов и предшественников гликопротеинов. Иллюстративные SCFA включают, без ограничения, уксусную кислоту, масляную кислоту, капроновую кислоту, муравьиную кислоту, гептановую кислоту, изомасляную кислоту, изокапроновую кислоту, изовалериановую кислоту, пропионовую кислоту и валериановую кислоту. Без ограничения какой-либо теорией, считается, что SCFA играют важную роль в поддержании здоровья слизистой оболочки толстой кишки, а присутствие в кишечнике бактерий, продуцирующих SCFA, связано с устойчивой клинической ремиссией некоторых дисбиозов кишечника, таких как ЯК. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления бактериальный изолят, введенный в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, может продуцировать одну или более SCFA. Например, бактериальный изолят может продуцировать одну или более SCFA в кишечнике субъекта после введения композиции (например, содержащей микробную смесь) субъекту (например, субъекту, страдающему ЯК). В другом примере бактериальный изолят может продуцировать одну или более SCFA в анализе in vitro, способном детектировать и/или измерять продукцию SCFA бактериями.

[00131] В вариантах осуществления бактериальный изолят, описанный в данном документе, продуцирует SCFA, выбранную из группы, состоящей из: уксусной кислоты, масляной кислоты, капроновой кислоты, муравьиной кислоты, гептановой кислоты, изомасляной кислоты, изокапроновой кислоты, изовалериановой кислоты, пропионовой кислоты, валериановой кислоты и их комбинации.

[00132] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, который продуцирует SCFA (например, бутират) в концентрации по меньшей мере 5 мМ, по меньшей мере 10 мМ, по меньшей мере 15 мМ, по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 25 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 35 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 45 мМ по меньшей мере 50 мМ,

по меньшей мере 60 мМ, по меньшей мере 70 мМ, по меньшей мере 80 мМ, по меньшей мере на 90 мМ, по меньшей мере 100 мМ, по меньшей мере 110 мМ, по меньшей мере 120 мМ, по меньшей мере 130 мМ, по меньшей мере 140 мМ, по меньшей мере 150 мМ или более 150 мМ в течение периода 24 часов. В одном варианте осуществления SCFA измеряют в функциональном анализе (т. е., анализе, проводимом ex vivo и разработанном для измерения концентрации или количества SCFA, продуцированного бактериальным изолятом, микробной смесью, препаратом некультивированных фекальных бактерий или некультивированной фекальной микробиотой в течение некоторого периода времени (например, 24 часа)). Например, функциональный анализ может включать инкубацию одного или более бактериальных изолятов с субстратом (например, в течение 24 часов); и измерение уровня SCFA (например, бутирата), продуцированной одним или более бактериальных изолятов после метаболизма субстрата. В вариантах осуществления субстрат может содержать по меньшей мере один из олигосахарида (например, фруктоолигосахарида (FOS) или ксилоолигосахарида (XOS)), Sunfiber/частично гидролизованной гуаровой камеди (PHGG) или ячменного солода.

[00133] В одном варианте осуществления SCFA продуцируется в кишечнике субъекта при введении композиции, описанной в данном документе.

[00134] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит Odoribacter splanchnicus, причем Odoribacter splanchnicus продуцирует SCFA (например, бутират) в концентрации по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 21 мМ, по меньшей мере 22 мМ, по меньшей мере 23 мМ, по меньшей мере 24 мМ, по меньшей мере 25 мМ, по меньшей мере 26 мМ, по меньшей мере 27 мМ, по меньшей мере 28 мМ, по меньшей мере 29 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 31 мМ, по меньшей мере 32 мМ, по меньшей мере 33 мМ, по меньшей мере 34 мМ, по меньшей мере 35 мМ, по меньшей мере 36 мМ, по меньшей мере 37 мМ, по меньшей мере 38 мМ, по меньшей мере 39 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 41 мМ, по меньшей мере 42 мМ, по меньшей мере 43 мМ, по меньшей мере 44 мМ, по меньшей мере 45 мМ, по меньшей мере 46 мМ, по меньшей мере 47 мМ, по меньшей мере 48 мМ, по меньшей мере 49 мМ, по меньшей мере 50 мМ или более 50 мМ в течение периода 24 часов. В одном варианте осуществления Odoribacter splanchnicus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2.

[00135] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит Roseburia sp. (например, Roseburia faecis), причем Roseburia sp. продуцирует SCFA (например, бутират) в концентрации по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 21 мМ, по меньшей мере 22 мМ, по меньшей мере 23 мМ, по меньшей мере 24 мМ, по

меньшей мере 25 мМ, по меньшей мере 26 мМ, по меньшей мере 27 мМ, по меньшей мере 28 мМ, по меньшей мере 29 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 31 мМ, по меньшей мере 32 мМ, по меньшей мере 33 мМ, по меньшей мере 34 мМ, по меньшей мере 35 мМ, по меньшей мере 36 мМ, по меньшей мере 37 мМ, по меньшей мере 38 мМ, по меньшей мере 39 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 41 мМ, по меньшей мере 42 мМ, по меньшей мере 43 мМ, по меньшей мере 44 мМ, по меньшей мере 45 мМ, по меньшей мере 46 мМ, по меньшей мере 47 мМ, по меньшей мере 48 мМ, по меньшей мере 49 мМ, по меньшей мере 50 мМ или более 50 мМ в течение периода 24 часов. В одном варианте осуществления Roseburia sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 19.

[00136] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит Eubacteria sp. (например, Eubacteria rectale), причем Eubacteria sp. продуцирует SCFA (например, бутират) в концентрации по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 21 мМ, по меньшей мере 22 мМ, по меньшей мере 23 мМ, по меньшей мере 24 мМ, по меньшей мере 25 мМ, по меньшей мере 26 мМ, по меньшей мере 27 мМ, по меньшей мере 28 мМ, по меньшей мере 29 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 31 мМ, по меньшей мере 32 мМ, по меньшей мере 33 мМ, по меньшей мере 34 мМ, по меньшей мере 35 мМ, по меньшей мере 36 мМ, по меньшей мере 37 мМ, по меньшей мере 38 мМ, по меньшей мере 39 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 41 мМ, по меньшей мере 42 мМ, по меньшей мере 43 мМ, по меньшей мере 44 мМ, по меньшей мере 45 мМ, по меньшей мере 46 мМ, по меньшей мере 47 мМ, по меньшей мере 48 мМ, по меньшей мере 49 мМ, по меньшей мере 50 мМ или более 50 мМ в течение периода 24 часов. В одном варианте осуществления Eubacteria sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 8.

[00137] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит Coprococcus sp. (например, Coprococcus comes), причем Coprococcus sp. продуцирует SCFA (например, бутират) в концентрации по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 21 мМ, по меньшей мере 22 мМ, по меньшей мере 23 мМ, по меньшей мере 24 мМ, по меньшей мере 25 мМ, по меньшей мере 26 мМ, по меньшей мере 27 мМ, по меньшей мере 28 мМ, по меньшей мере 29 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 31 мМ, по меньшей мере 32 мМ, по меньшей мере 33 мМ, по меньшей мере 34 мМ, по меньшей мере 35 мМ, по меньшей мере 36 мМ, по меньшей мере 37 мМ, по меньшей мере 38 мМ, по меньшей мере 39 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 41 мМ, по меньшей мере 42 мМ, по меньшей мере 43 мМ, по меньшей мере 44 мМ, по меньшей мере 45 мМ, по меньшей мере 46 мМ, по меньшей мере 47 мМ, по меньшей мере 48 мМ, по

меньшей мере 49 мМ, по меньшей мере 50 мМ или более 50 мМ в течение периода 24 часов. В одном варианте осуществления Coprococcus sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 17.

[00138] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, содержащую два или более бактериальных изолятов, включающих Odoribacter splanchnicus, Roseburia sp. (например, Roseburia faecis), Eubacteria sp. (например, Eubacteria rectale) или Coprococcus sp. (например, Coprococcus comes), причем микробная смесь продуцирует SCFA (например, бутират) в концентрации по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 21 мМ, по меньшей мере 22 мМ, по меньшей мере 23 мМ, по меньшей мере 24 мМ, по меньшей мере 25 мМ, по меньшей мере 26 мМ, по меньшей мере 27 мМ, по меньшей мере 28 мМ, по меньшей мере 29 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 31 мМ, по меньшей мере 32 мМ, по меньшей мере 33 мМ, по меньшей мере 34 мМ, по меньшей мере 35 мМ, по меньшей мере 36 мМ, по меньшей мере 37 мМ, по меньшей мере 38 мМ, по меньшей мере 39 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 41 мМ, по меньшей мере 42 мМ, по меньшей мере 43 мМ, по меньшей мере 44 мМ, по меньшей мере 45 мМ, по меньшей мере 46 мМ, по меньшей мере 47 мМ, по меньшей мере 48 мМ, по меньшей мере 49 мМ, по меньшей мере 50 мМ, по меньшей мере 60 мМ, по меньшей мере 65 мМ, по меньшей мере 70 мМ, по меньшей мере 75 мМ, по меньшей мере 80 мМ, по меньшей мере 85 мМ, по меньшей мере на 90 мМ, по меньшей мере на 95 мМ, по меньшей мере 100 мМ, по меньшей мере 105 мМ, по меньшей мере 110 мМ, по меньшей мере 115 мМ, по меньшей мере 120 мМ, по меньшей мере 125 мМ, по меньшей мере 130 мМ, по меньшей мере 135 мМ, по меньшей мере 140 мМ, по меньшей мере 145 мМ, по меньшей мере 150 мМ или более 150 мМ в течение периода 24 часов. В одном варианте осуществления Odoribacter splanchnicus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления Roseburia sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 19. В одном варианте осуществления Eubacteria sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления Coprococcus sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности SEQ ID NO: 17.

[00139] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов, введенных в композицию, описанную в данном документе,

может продуцировать уровни SCFA, сопоставимые с уровнями здорового человека, у субъекта, ранее имевшего функционально неполноценное микробное сообщество (например, микробное сообщество пациента с ВЗК), у которых уровни продукции SCFA были ниже, чем у здорового человека.

[00140] В определенных вариантах осуществления бактериальный изолят, описанный в данном документе, может индуцировать продукцию одним или более бактериальными штаммами одной или более SCFA, если бактериальный изолят и бактериальный(-ые) штамм(-ы) присутствуют вместе в общей микробиоте. Например, бактериальный изолят, при введении субъекту в композиции, описанной в данном документе, может индуцировать продукцию одним или более бактериальными штаммами, эндогенными для кишечной микробиоты субъекта (т. е., присутствующий в кишечнике субъекта перед введением микробной смеси) одной или более SCFA. В другом примере бактериальный изолят, вводимый субъекту в композиции, описанной в данном документе, может индуцировать продукцию вторым бактериальным изолятом, вводимым субъекту (либо в одной, либо в различных композициях) одной или более SCFA. Без ограничения какой-либо теорией, индукция продукции SCFA вторым бактериальным изолятом может включать, например, продукцию и высвобождение (например, посредством секреции) первым бактериальным изолятом одного или более соединений, которые могут утилизироваться вторым бактериальным изолятом для образования SCFA. В одном примере соединение, полученное и высвобожденное первым бактериальным изолятом, используется вторым бактериальным штаммом для образования SCFA, представляет собой сукцинат, молочную кислоту или производное молочной кислоты. В одном варианте осуществления SCFA, продуцируемая вторым бактериальным изолятом в ответ на воздействие соединения (например, молочной кислоты или производного молочной кислоты), продуцированного первым бактериальным изолятом, представляет собой масляную кислоту. Неограничивающие примеры производных молочной кислоты включают изостеароиллактат натрия, лактат натрия, лактат кальция, лактат алюминия, лактат аммония, лактат калия, цетиллактат, миристиллактат, стеароиллактат натрия, лактид, бутиллактат и этиллактат.

[00141] В вариантах осуществления продуцирующий молочную кислоту бактериальный изолят (т. е., первый бактериальный изолят), включенный в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, принадлежит к роду Bifidobacterium. Например, продуцирующий молочную кислоту бактериальный изолят может быть представителем Bifidobacterium longum или Bifidobacterium adolescentis. В вариантах осуществления второй бактериальный изолят (например, включенный с первым

бактериальным изолятом в микробную смесь, описанную в данном документе, или в отдельную композицию) способен использовать молочную кислоту, продуцированную Bifidobacterium, для образования одной или более SCFA. В определенных примерах второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 2.

[00142] В вариантах осуществления бактериальный изолят, введенный в фармацевтическую композицию, способен использовать молочную кислоту, продуцируемую кишечной микробиотой после введения смеси для образования одной или более SCFA. В определенных примерах бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 2.

[00143] В вариантах осуществления при введении первого и второго бактериального изолята субъекту (например, в форме микробной смеси или в отдельных композициях) первый бактериальный изолят продуцирует и секретирует молочную кислоту, и второй бактериальный изолят утилизирует молочную кислоту для образования одной или более SCFA (например, бутирата). Таким образом, несколько бактериальных изолятов, вводимых субъекту, могут синергетически взаимодействовать в кишечнике субъекта с получением терапевтических эффектов (например, образования одной или более SCFA) для лечения дисбиоза кишечника (например, ВЗК или язвенного колита) у субъекта.

[00144] В вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов, описанных в данном документе, можно вводить с пробиотиком, который включает один или более бактериальных штаммов, которые при введении субъекту продуцируют и высвобождают соединение, которое может использоваться бактериальным изолятом для продукции одной или более SCFA. Например, пробиотик может включать один или более бактериальный штаммов, принадлежащих к роду Bifidobacterium (например, Bifidobacterium adolescentis или Bifidobacterium longum). В вариантах осуществления пробиотик можно вводить субъекту одновременно с бактериальным изолятом, до введения бактериального изолята или после введения бактериального изолята. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит пробиотик и бактериальный изолят. В других вариантах осуществления пробиотик и бактериальный изолят находятся в отдельных композициях. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь бактериальных изолятов.

[00145] В вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов, описанные в данном документе, можно вводить вместе с пребиотиком (например, содержащим молочную кислоту и/или обогащенным клетчаткой), который обеспечивает питательное вещество, которое при утилизации (например, метаболизме) бактериальным изолятом способствует терапевтическому эффекту у субъекта (например, продукции SCFA). В вариантах осуществления пребиотик можно вводить субъекту одновременно с бактериальным изолятом, до введения бактериального изолята или после введения бактериального изолята. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит пребиотик и бактериальный изолят. В других вариантах осуществления пребиотик и бактериальный изолят находятся в отдельных композициях. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь бактериальных изолятов. В некоторых вариантах осуществления пребиотик выбран из группы, состоящей из: аминокислоты, молочной кислоты, нитрата аммония, амилозы, ячменной мульчи, биотина, карбоната, целлюлозы, хитина, холина, фруктоолигосахаридов (FOS), фруктозы, галактоолигосахаридов (GOS), глюкозы, глицерина, гетерополисахарида, гистидина, гомополисахарида, гидроксиапатита, инулина, изомальтулозы, лактозы, лактулозы, мальтодекстринов, мальтозы, манноолигосахаридов, азота, олигодекстрозы, олигофруктоз, обогащенного олигофруктозой инулина, олигосахарида, пектина, фосфатных солей, фосфора, полидекстрозы, полиола, карбоната калия, калия, нитрата натрия, крахмала, сахарозы, серы, Sunfiber, тагатозы, тиамина, трансгалактоолигосахаридов, трегалозы, витамина, растворимого в воде углевода, ксилоолигосахарида (XOS) и их комбинации.

[00146] В вариантах осуществления бактериальный изолят, способный продуцировать одну или более SCFA (например, бактериальные изоляты, представленные в таблице 2), относится к бактериальному изоляту, фактически показанному (например, посредством лабораторного анализа) как продуцирующий одну или более SCFA. Для обнаружения SCFA, продуцируемых бактериальным штаммом, можно применять любой метод, включая хроматографию (например, жидкостную или газовую) и/или масс-спектрометрию. В других вариантах осуществления бактериальный изолят, способный продуцировать одну или более SCFA, относится к бактериальному изоляту, который предположительно продуцирует бутират. Предположение того, что бактериальный изолят может продуцировать SCFA, может быть основан, например, на таксономии изолята (например, роде и/или виде) и/или последовательности гена или полипептида бактериального изолята, который, как известно, опосредует продукцию SCFA. Например, пример гена, который, как известно, опосредует продукцию бутирата, представляет собой бутираткиназу. В одном варианте осуществления бактериальный изолят

предположительно продуцирует бутират на основе идентификации гена бутираткиназы в геноме бактериального изолята. В одном варианте осуществления ген бутираткиназы, при трансляции в белок, предположительно образует функциональный (т. е., ферментативно активный) фермент бутираткиназу.

[00147] Примеры бактериальных изолятов, способных продуцировать SCFA, представлены в таблице 2. Каждый бактериальный изолят идентифицирован латинским названием, идентификационным номером (номером ID) и идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно его последовательности 16S рРНК. В аспектах фармацевтическая композиция (например, микробная смесь) содержит по меньшей мере один бактериальный изолят, представленный в таблице 2, или по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, по меньшей мере три бактериальных изолята, по меньшей мере четыре бактериальных изолята, по меньшей мере пять бактериальных изолятов, по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, по меньшей мере семь бактериальных изолятов, по меньшей мере восемь бактериальных изолятов или по меньшей мере девять бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 2.

Таблица 2

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7
Eubacterium rectale	IS00006864	8
Coprococcus comes	PI00000370	17
Roseburia faecis	PI00000404	19
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22
Subdoligranulum variabile	IS00007357	23

[00148] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) содержит один или более бактериальных изолятов, способных модулировать продукцию цитокина (например, IL-10, GM-CSF, IFN-гамма, TNF-альфа, IL-23 и IL-12) эукариотической клеткой. В данном документе «эукариотическая клетка» относится как к клетке (например, клетке кишечника), расположенной in situ в организме субъекта, в который введена композиция, описанная в данном документе, а также клетке, выращенной или растущей ex vivo вне организма, например в культуральной среде.

[00149] В одном примере один или более бактериальных изолятов в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, при введении субъекту может модулировать продукцию цитокина в клетке субъекта (называемой в данном документе «клеткой-хозяином»). В вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов модулируют продукцию и/или секрецию цитокина из клетки-хозяина субъекта, причем цитокин имеет тенденцию оказывать противовоспалительное действие на ткани субъекта (например, ткань кишечника). Примеры таких противовоспалительных цитокинов, которые могут продуцироваться и/или секретироваться из клетки-хозяина в ответ на присутствие бактериального изолята, введенного в композицию, описанную в данном документе, включают IL-10, IL-13, IL-4, IL-5, TGF-β и их комбинацию. В других вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов, введенных в композицию, описанную в данном документе, ингибируют продукцию и/или секрецию цитокина из клетки-хозяина субъекта, причем цитокин имеет тенденцию оказывать провоспалительное действие на ткань субъекта (например, ткань кишечника). Примеры таких провоспалительных цитокинов включают IFNγ, IL-12p70, IL-1 (например, IL-1α, IL-1β), IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, MCP1, MIP1α, MIP1β, TNFα, TNF-γ и их комбинацию. При обеспечении композиции, содержащей один или более бактериальных изолятов, которые индуцируют продукцию или секрецию клеткой-хозяином противовоспалительного цитокина и/или ингибируют продукцию и/или секрецию клеткой-хозяином провоспалительного цитокина, композиции (например, микробные смеси), описанные в данном документе, могут излечивать, облегчать, ингибировать и/или предупреждать воспаление, связанное с дисбиозом кишечника субъекта, например воспалительное заболевание кишечника. В данном документе бактериальный изолят, способный модулировать продукцию и/или секрецию цитокина клеткой-хозяином, называется «иммуномодулирующим» бактериальным изолятом.

[00150] В вариантах осуществления бактериальный изолят может

непосредственно и/или опосредованно модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина из клетки субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию. В одном варианте осуществления иммуномодулирующий бактериальный изолят может действовать непосредственно на клетку-хозяина субъекта посредством, например, ассоциированных с микробами молекулярных паттернов (MAMP), секретируемых бактериальным изолятом или экспонируемых на поверхности бактериального изолята. Такие MAMP играют важную роль в иммунных реакциях хозяина на определенные виды бактерий. MAMP воспринимаются рецепторами распознавания паттернов (PRR), экспрессируемыми на большинстве типов клеток-хозяев, контактирующих с бактериями. Примеры MAMP бактериального изолята, описанного в данном документе, включают неметилированные 2′-дезоксирибо(цитидин-фосфат-гуанин) (CpG) динуклеотиды, бактериальные пептидогликаны, бактериальные липополисахариды (LPS, которые взаимодействуют с корецепторами MD-2, CD14 и LPB для облегчения высокоаффинного связывания с TLR-4 и последующей активации клетки-хозяина), бактериальные липопротеины (LP), липотейхоевую кислоту, флагеллин, мембранные везикулы и экзополисахариды. Примеры PRR, экспрессируемых клеткой-хозяином в кишечнике и в резидентных кишечных иммунных клетках, которые могут опосредовать модуляцию продукции цитокина посредством взаимодействия с MAMP включают Toll-подобные рецепторы (TLR), нуклеотид-связывающие домены олигомеризации (Nod), Nod-подобные рецепторы и лектины С-типа. Взаимодействие PRR клеток кишечника и микробных лигандов запускает сигнальные пути, связанные с системами врожденного и адаптивного иммунитета, которые необходимы для поддержания иммунной толерантности и здоровья кишечника.

[00151] В другом варианте осуществления иммуномодулирующий бактериальный изолят может действовать непосредственно на клетку (например, иммунную клетку) субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию, например, посредством секретирования метаболита, который модулирует активность клетки-хозяина субъекта, например, посредством индукции экспрессии цитокина клеткой.

[00152] Примеры клеток-хозяев, продукция и/или высвобождение цитокинов которыми могут быть модулированы бактериальным изолятом, описанным в данном документе, включают клетку кишечника, эпителиальную клетку, клетку слизистой оболочки кишечника, эпителиальную клетку кишечника, клетку собственной пластинки кишечника, эндотелиальную клетку, фибробласт, стромальную клетку, макрофаг, В-лимфоцит, Т-лимфоцит, мастоцит и мононуклеарную клетку периферической крови (PBMC).

[00153] В другом варианте осуществления бактериальный изолят, описанный в данном документе, может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина (например, повышенную продукцию цитокина) эукариотической клеткой (например, PBMC), расположенной или растущей в культуральной среде, если бактериальный изолят совместно культивируется с эукариотической клеткой.

[00154] В определенных вариантах осуществления бактериальный изолят, описанный в данном документе, может индуцировать продукцию и/или высвобождение цитокина (например, IL-10) эукариотической клеткой на уровне по меньшей мере 500 пг/мл, по меньшей мере 1000 пг/мл, по меньшей мере 1500 пг/мл, по меньшей мере 2000 пг/мл, по меньшей мере 2500 пг/мл или по меньшей мере 3000 пг/мл. В одном варианте осуществления цитокин измеряют посредством функционального анализа (т. е., анализа, проведенного ex vivo и предназначенного для измерения концентрации или количества цитокина, продуцируемого эукариотической клеткой (например, PBMC) в контакте с бактериальным изолятом, микробной смесью, препаратом некультивированных фекальных бактерий или некультивированной фекальной микробиотой в течение некоторого периода времени (например, 24 часов)). В одном варианте осуществления цитокин продуцируется в кишечнике субъекта при введении композиции, описанной в данном документе.

[00155] В определенных вариантах осуществления бактериальный изолят, описанный в данном документе, может индуцировать профиль противовоспалительного цитокина. В одном варианте осуществления бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует уровень IL-10, который повышен относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом. В одном варианте осуществления бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует уровень IL-12, который снижен относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом. В одном варианте осуществления бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует уровень GM-CSF, который снижен относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом. В одном варианте осуществления бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует уровень IFN-гамма, который снижен относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом. В одном варианте осуществления бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует уровень TNF-альфа, который снижен относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом. В одном варианте осуществления

бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует уровень IL-23, который снижен относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом. В одном варианте осуществления бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует уровень IL-12, который снижен относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом. В одном варианте осуществления бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует соотношение IL-10:IL-12, которое повышено относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом. В одном варианте осуществления бактериальный изолят демонстрирует профиль противовоспалительного цитокина, если он продуцирует соотношение IL-10:TNF-альфа, которое повышено относительно уровня, продуцированного контрольным штаммом.

[00156] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые при контакте с эукариотической клеткой (например, популяцией PBMC) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) индуцируют продукцию IL-10 в концентрации по меньшей мере 1000 пг/мл, по меньшей мере 1500 пг/мл, по меньшей мере 2000 пг/мл, по меньшей мере 2500 пг/мл, по меньшей мере 3000 пг/мл, по меньшей мере 3500 пг/мл, по меньшей мере 4000 пг/мл, по меньшей мере 5000 пг/мл, по меньшей мере 6000 пг/мл, по меньшей мере 7000 пг/мл, по меньшей мере 8000 пг/мл, по меньшей мере на 9000 пг/мл, по меньшей мере 10000 пг/мл или более 10000 пг/мл. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00157] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые при контакте с эукариотической клеткой (например, популяцией PBMC) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) ограничивают продукцию GM-CSF до концентрации не более 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, 80 пг/мл, 85 пг/мл, 90 пг/мл, 95 пг/мл, 100 пг/мл, 105 пг/мл, 110 пг/мл, 115 пг/мл, 120 пг/мл, 125 пг/мл, 130 пг/мл, 135 пг/мл, 140 пг/мл, 145 пг/мл, 150 пг/мл, 155 пг/мл, 160 пг/мл, 165 пг/мл, 170 пг/мл, 175 пг/мл, 180 пг/мл, 185 пг/мл, 190 пг/мл, 195 пг/мл или 200 пг/мл. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00158] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые при контакте с эукариотической клеткой (например, популяцией PBMC) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) ограничивают продукцию IL-12 (например, IL-12p70) до концентрации не более 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, 80 пг/мл, 85 пг/мл, 90 пг/мл, 95 пг/мл, 100 пг/мл, 105 пг/мл, 110 пг/мл, 115 пг/мл, 120 пг/мл, 125 пг/мл, 130 пг/мл, 135 пг/мл, 140 пг/мл, 145 пг/мл, 150 пг/мл, 155 пг/мл, 160 пг/мл, 165 пг/мл, 170 пг/мл, 175 пг/мл, 180 пг/мл, 185 пг/мл, 190 пг/мл, 195 пг/мл или 200 пг/мл. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00159] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые при контакте с эукариотической клеткой (например, популяцией PBMC) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) ограничивают продукцию IFN-гамма до концентрации не более 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, 80 пг/мл, 85 пг/мл, 90 пг/мл, 95 пг/мл, 100 пг/мл, 105 пг/мл, 110 пг/мл, 115 пг/мл, 120 пг/мл, 125 пг/мл, 130 пг/мл, 135 пг/мл, 140 пг/мл, 145 пг/мл, 150 пг/мл, 155 пг/мл, 160 пг/мл, 165 пг/мл, 170 пг/мл, 175 пг/мл, 180 пг/мл, 185 пг/мл, 190 пг/мл, 195 пг/мл или 200 пг/мл. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00160] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые при контакте с эукариотической клеткой (например, популяцией PBMC) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) ограничивают продукцию TNF-альфа до концентрации не более 20 пг/мл, 30 пг/мл, 40 пг/мл, 50 пг/мл, 75 пг/мл, 100 пг/мл, 150 пг/мл, 200 пг/мл, 250 пг/мл, 300 пг/мл, 350 пг/мл, 400 пг/мл, 450 пг/мл, 500 пг/мл, 550 пг/мл, 600 пг/мл, 650 пг/мл, 700 пг/мл, 750 пг/мл, 800 пг/мл, 850 пг/мл, 900 пг/мл, 950 пг/мл, 1000 пг/мл, 1100 пг/мл, 1200 пг/мл, 1300 пг/мл, 1400 пг/мл, 1500 пг/мл, 1600 пг/мл, 1700 пг/мл, 1800 пг/мл, 1900 пг/мл, 2000 пг/мл, 2100 пг/мл, 2200 пг/мл, 2300 пг/мл, 2400 пг/мл или 2500 пг/мл. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит

последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00161] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые при контакте с эукариотической клеткой (например, популяцией PBMC) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) ограничивают продукцию IL-23 до концентрации не более 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, 80 пг/мл, 85 пг/мл, 90 пг/мл, 95 пг/мл, 100 пг/мл, 105 пг/мл, 110 пг/мл, 115 пг/мл, 120 пг/мл, 125 пг/мл, 130 пг/мл, 135 пг/мл, 140 пг/мл, 145 пг/мл, 150 пг/мл, 155 пг/мл, 160 пг/мл, 165 пг/мл, 170 пг/мл, 175 пг/мл, 180 пг/мл, 185 пг/мл, 190 пг/мл, 195 пг/мл, 200 пг/мл, 250 пг/мл или 300 пг/мл. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00162] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые при контакте с эукариотической клеткой (например, популяцией PBMC) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) индуцируют соотношение IL-10:IL-12 по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65, по меньшей мере 70, по меньшей мере 75, по меньшей мере 80, по меньшей мере 85, по меньшей мере 90, по меньшей мере 95, по меньшей мере 100, по меньшей мере 110, по меньшей мере 120, по меньшей мере 130, по меньшей мере 140, по меньшей мере 150, по меньшей мере 160, по меньшей мере 170, по меньшей мере 180, по меньшей мере 190, по меньшей мере 200, по меньшей мере 210, по меньшей мере 220, по меньшей мере 230, по меньшей мере 240, по меньшей мере 250, по меньшей мере 260, по меньшей мере 270, по меньшей мере 280, по меньшей мере 290, по меньшей мере 300, по меньшей мере 325, по меньшей мере 350, по меньшей мере 375, по меньшей мере 400, по меньшей мере 425, по меньшей мере 450, по меньшей мере 475, по меньшей мере 500, по меньшей мере 550, по меньшей мере 600, по меньшей мере 650, по меньшей мере 700, по меньшей мере 750, по меньшей мере 800, по меньшей мере 850, по меньшей мере на 900, по меньшей мере на 950, по меньшей мере 1000, по меньшей мере 1100, по меньшей мере 1200, по меньшей мере 1300, по меньшей мере 1400, по меньшей мере 1500, по меньшей мере 1600, по

меньшей мере 1700, по меньшей мере 1800, по меньшей мере 1900, по меньшей мере 2000, по меньшей мере 2200, по меньшей мере 2400, по меньшей мере 2600, по меньшей мере 2800, по меньшей мере 3000, по меньшей мере 3200, по меньшей мере 3400, по меньшей мере 3600, по меньшей мере 3800, по меньшей мере 4000 или более 4000. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00163] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые при контакте с эукариотической клеткой (например, популяцией PBMC) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) индуцируют соотношение IL-10:TNF-альфа по меньшей мере 0,5, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26, по меньшей мере 27, по меньшей мере 28, по меньшей мере 29, по меньшей мере 30, по меньшей мере 31, по меньшей мере 32, по меньшей мере 33, по меньшей мере 34, по меньшей мере 35, по меньшей мере 36, по меньшей мере 37, по меньшей мере 38, по меньшей мере 39, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65, по меньшей мере 70, по меньшей мере 75, по меньшей мере 80, по меньшей мере 85, по меньшей мере 90, по меньшей мере 95 или по меньшей мере 100. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00164] Примеры бактериальных изолятов, способных модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином, представлены в таблице 3. Каждый изолят идентифицирован латинским названием, идентификационным номером (номером ID) и идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно его последовательности 16S рРНК. В аспектах фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) содержит по меньшей мере один бактериальный изолят, представленный в таблице

3, или по меньшей мере один бактериальный изолят, который содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, по меньшей мере три бактериальных изолята, по меньшей мере четыре бактериальных изолята, по меньшей мере пять бактериальных изолятов, по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, по меньшей мере семь бактериальных изолятов, по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, по меньшей мере девять бактериальных изолятов, по меньшей мере десять бактериальных изолятов, по меньшей мере одиннадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере двенадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере тринадцать бактериальных изолятов или по меньшей мере четырнадцать бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 3.

Таблица 3

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7
Clostridium aldenense	PI00000097	10
Bacteroides uniformis	PI00000137	11
Bacteroides vulgatus	PI00000138	12
Bacteroides stercoris	PI00000146	13
Bacteroides uniformis	PI00000352	16
Coprococcus comes	PI00000370	17
Alistipes shahii	PI00000395	18
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22
Subdoligranulum variabile	IS00007357	23

[00165] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один бактериальный изолят, соответствующий бактериальному штамму с большим относительным содержанием у здорового субъекта-человека относительно пациента с дисбиозом кишечника (например, таким ВЗК, как ЯК), или большим относительным содержанием у субъекта-человека в ремиссии дисбиоза кишечника относительно пациента с дисбиозом кишечника. В данном документе термин «большее относительное содержание» относится к более высокому числу жизнеспособных клеток бактериального штамма (т. е., соответствующего бактериального изолята) у здорового субъекта-человека (по сравнению с пациентом с дисбиозом кишечника) или у субъекта-человека в ремиссии дисбиоза кишечника (по сравнению с пациентом, страдающим дисбиозом). В некоторых вариантах осуществления термин «более высокое число жизнеспособных клеток» относится к абсолютному числу жизнеспособных клеток бактериального штамма в кишечной микробиоте или ее части (например, в образце стула), тогда как в других вариантах осуществления этот термин относится к пропорциональному числу жизнеспособных клеток бактериального штамма относительно приблизительного целого числа жизнеспособных клеток в кишечной микробиоте или ее части (например, в образце стула). В некоторых примерах бактериальный штамм, соответствующий бактериальному изоляту, включенному в фармацевтическую композицию, может иметь большее относительное содержание среди нескольких исследованных субъектов-людей (например, здоровых людей или людей в ремиссии дисбиоза кишечника), например по меньшей мере 5 субъектов-людей, по меньшей мере 10 субъектов-людей, по меньшей мере 20 субъектов-людей, по меньшей мере 30 субъектов-людей, по меньшей мере 40 субъектов-людей, по меньшей мере 50 субъектов-людей, по меньшей мере 75 субъектов-людей, по меньшей мере 100 субъектов-людей, по меньшей мере 200 субъектов-людей, по меньшей мере 300 субъектов-людей, по меньшей мере 400 субъектов-людей, по меньшей мере 500 субъектов-людей, по меньшей мере 750 субъектов-людей, по меньшей мере 1000 субъектов-людей или более 1000 субъектов-людей. В дополнение или альтернативно, бактериальный штамм, соответствующий бактериальному изоляту, может иметь большее относительное содержание в части исследованных субъектов-людей (например, здоровых людей или людей в ремиссии дисбиоза кишечника), например по меньшей мере 50% исследованных людей, по меньшей мере 55% исследованных людей, по меньшей мере 60% исследованных людей, по меньшей мере 65% исследованных людей, по меньшей мере 70% исследованных людей, по меньшей мере 75% исследованных людей, по меньшей мере 80% исследованных людей, по меньшей мере 80% исследованных людей, по меньшей мере 85% исследованных людей, по меньшей мере 90% исследованных людей, по меньшей мере 95%

исследованных людей или 100% исследованных людей. В данном документе бактериальный штамм, «соответствующий бактериальному изоляту», относится к бактериальному штамму в кишечной микробиоте субъекта, причем бактериальный штамм имеет последовательность 16S рРНК, которая обычно по меньшей мере на 97% идентична (например, по меньшей мере на 97,5% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 98,5% идентична, по меньшей мере на 99% идентична, по меньшей мере на 99,5% идентична или более чем на 99,5% идентична) последовательности 16S рРНК бактериального изолята. Подобным образом, бактериальный изолят, «соответствующий бактериальному штамму», относится к бактериальному изоляту, который обычно по меньшей мере на 97% идентичен (например, по меньшей мере на 97,5% идентичен, по меньшей мере на 98% идентичен, по меньшей мере на 98,5% идентичен, по меньшей мере на 99% идентичен, по меньшей мере на 99,5% идентичен или более чем на 99,5% идентичен) последовательности 16S рРНК бактериального штамма в кишечной микробиоте субъекта.

[00166] В вариантах осуществления бактериальный изолят может соответствовать бактериальному штамму с большим относительным содержанием у субъекта-человека в ремиссии дисбиоза кишечника относительно пациента с дисбиозом кишечника. Повышенное содержание бактериального штамма у субъекта в ремиссии идентифицирует бактериальный изолят, соответствующий бактериальному штамму, как потенциально преимущественный для лечения расстройства, связанного с дисбиозом кишечника, такого как ЯК. Ремиссия дисбиоза кишечника у больного может быть связана с или вызвана вмешательством, назначаемым субъекту, пока дисбиоз активен. Например, ремиссия может возникать после лечения субъекта микробным терапевтическим средством. Примеры микробного терапевтического средства включают композиции, содержащие препарат некультивированных фекальных бактерий, некультивированную фекальную микробиоту, культивированную фекальную микробиоту и/или бактериальный изолят. В вариантах осуществления микробное терапевтическое средство, которое индуцирует ремиссию дисбиоза кишечника, представляет собой по существу полную некультивированную фекальную микробиоту. Например, субъекту можно вводить трансплантат фекальной микробиоты (ТФМ) для индукции ремиссии дисбиоза кишечника. В определенных вариантах осуществления дисбиоз кишечника субъекта является следствием язвенного колита (ЯК).

[00167] В одном варианте осуществления данный подход с неизвестным механизмом по идентификации бактериального изолята уменьшает дисбиоз, связанный с язвенным колитом (ЯК). В одном варианте осуществления 16S рибосомную ДНК (рДНК)

и дробные метагеномные последовательности можно вводить, например, из интервенционных (ТФМ), перекрестных и временных рядов наборов данных для разработки прогностических признаков, связанных либо со здоровым состоянием, либо с клиническим ответом на ТФМ. Данные особенности можно применять для ранжирования и отбора филогенетических клад бактерий для (i) обогащения у здоровых субъектов по сравнению с пациентами с диагнозом ЯК; и/или (ii) связи/корреляции с клинической ремиссией или ответом на симптомы ЯК у пациентов с ЯК после лечения ТФМ. Клады можно ранжировать на основе «перекрестного комбинированного p-значения», в котором сравнивается присутствие и содержание бактериальных штаммов в фекальной массе между здоровыми субъектами и пациентами с ЯК. Чем ниже p-значение, тем более вероятно, что организмы в кладе оказывают влияние на лечение, ингибирование или профилактику ЯК на основании: (i) истощения штамма у пациентов с ЯК и/или (ii) высокого содержания штамма у здоровых людей. Затем выделенные бактериальные штаммы могут быть отобраны из донорских образцов стула по сходству 16S рДНК с ранжированными филогенетическими кладами или посредством ранжирования их 16S рДНК непосредственно в соответствии с вышеупомянутыми критериями.

[00168] В одном варианте осуществления значение перекрестного комбинированного p-значения составляет менее 0,1, менее 0,01, менее $1x10^{-3}$, менее $1x10^{-4}$, менее $1x10^{-5}$, менее $1x10^{-6}$, менее $1x10^{-7}$, менее $1x10^{-8}$, менее $1x10^{-9}$, менее $1x10^{-10}$, менее $1x10^{-11}$, менее $1x10^{-12}$, менее $1x10^{-13}$, менее $1x10^{-14}$, менее $1x10^{-15}$, менее $1x10^{-16}$, менее $1x10^{-17}$, менее $1x10^{-18}$, менее $1x10^{-19}$, менее $1x10^{-20}$, менее $1x10^{-21}$, менее $1x10^{-22}$, менее $1x10^{-23}$ или менее $1x10^{-24}$.

[00169] В таблице 4 приведены примеры бактериальных изолятов, которые могут быть включены в фармацевтическую композицию (например, содержащую микробная смесь), которая содержит соответствующие бактериальные штаммы, присутствующие и/или содержащиеся в большем количестве у здорового субъекта относительно пациента с ЯК. Каждый изолят идентифицирован латинским названием, идентификационным номером (номером ID) и идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно его последовательности 16S рРНК. В аспектах фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один бактериальный изолят, представленный в таблице 4, или по меньшей мере один бактериальный изолят, который содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, по меньшей мере три бактериальных изолята, по меньшей мере

четыре бактериальных изолята, по меньшей мере пять бактериальных изолятов, по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, по меньшей мере семь бактериальных изолятов, по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, по меньшей мере девять бактериальных изолятов, по меньшей мере десять бактериальных изолятов, по меньшей мере одиннадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере двенадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере тринадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере четырнадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере пятнадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере шестнадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере семнадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере восемнадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере девятнадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере двадцать бактериальных изолятов, по меньшей мере двадцать один бактериальный изолят, по меньшей мере двадцать два бактериальных изолята или по меньшей мере двадцать три бактериальных изолята, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 4.

Таблица 4

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3
Alistipes onderdonkii	IS00004389	4
Parabacteroides merdae	IS00006167	5
Dorea longicatena	IS00006618	6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7
Eubacterium rectale	IS00006864	8
Blautia obeum	PI00000053	9
Bacteroides uniformis	PI00000137	11
Bacteroides vulgatus	PI00000138	12
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14
Alistipes finegoldii	PI00000340	15
Bacteroides uniformis	PI00000352	16
Alistipes shahii	PI00000395	18

Akkermansia muciniphila	IS00007180	20
Phascolarctobacterium faecium	PI00000289	21
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22
Subdoligranulum variabile	IS00007357	23
Blautia sp.	IS00002788	34
Alistipes putredinis	IS00008139	35
Alistipes putredinis	IS00008142	36
Alistipes putredinis	IS00008177	37

[00170] В одном варианте осуществления бактериальный изолят идентифицирован как подходящий для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе (например, содержащую микробную смесь), на основе его соответствия бактериальному штамму, который содержится у здоровых пациентов по сравнению с пациентами с ЯК в наборе данных, представленном в Morgan et al., Genome Biology 13 (2012), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00171] В одном варианте осуществления бактериальный изолят идентифицирован как подходящий для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе (например, содержащую микробную смесь), на основе его соответствия бактериальному штамму, который содержится у здоровых пациентов по сравнению с пациентами с ЯК в наборе данных, представленном в Papa et al., PLOS ONE 7, no. 6 (June 29, 2012), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00172] В вариантах осуществления микробная смесь, описанная в данном документе, может содержать два или более бактериальных изолятов, которые представляют собой родственные бактериальные изоляты. В данном документе «родственные бактериальные изоляты» содержат последовательности 16S рРНК, которые обычно имеют по меньшей мере на 95% идентичные последовательности. В определенных вариантах осуществления родственные бактериальные изоляты содержат последовательности 16S, которые имеют по меньшей мере на 97% идентичные последовательности, и, таким образом, бактериальные изоляты являются представителями одного вида. В вариантах осуществления микробная смесь содержит два или более родственных бактериальных изолятов. В других вариантах осуществления микробная смесь не содержит двух родственных бактериальных изолятов. В вариантах осуществления первая версия микробной смеси содержит первый бактериальный изолят,

и вторая версия микробной смеси содержит второй бактериальный изолят, который является родственным бактериальным изолятом по отношению к первому бактериальному изоляту.

[00173] Примеры родственных бактериальных изолятов, перечисленным в таблице 4, которые могут быть включены в микробную смесь, описанную в данном документе, показаны в таблице 5. Подобно бактериальным изолятам в таблице 4, изоляты, представленные в таблице 5, соответствуют бактериальным штаммам, которые имеют большее содержание у здорового субъекта-человека относительно пациента с ЯК. В таблице 5 приведены идентификационные номера бактериальных изолятов, номера ID соответствующего бактериального изолята в таблице 4, процент идентичности последовательностей 16S родственных бактериальных штаммов по отношению к последовательности соответствующего бактериального изолята в таблице 4, и идентификатор последовательности (SEQ ID NO) согласно его последовательности 16S рРНК.

Таблица 5

Номер ID	Связанные с номером ID таблицы 4	% идентичности последовательности 16S рРНК со родственным номером ID в таблице 4	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
PI00000070	PI00000072	98,6	24
PI00000092	PI00000094	98,1	25
PI00000339	IS00004389	96,6	26
PI00000327	IS00006167	99,4	27
PI00000056	PI00000053	96,2	28
PI00000152	PI00000138	98,7	29
PI00000043	PI00000316	99,2	30
IS00003009	PI00000340	97,6	31
PI00000052	PI00000352	96,6	32
PI00000330	PI00000395	95,3	33

[00174] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) содержит один или более бактериальных изолятов, способных высвобождать (например, посредством секреции) один или более арильных углеводородов и/или производных триптофана. Микробные метаболиты

продуцированы кишечной микробиотой посредством метаболизма триптофана из пищевых источников хозяина. Такие метаболиты, которые обычно представляют собой соединения, содержащие арильный углеводород, могут сигнализировать через рецептор арильного углеводорода (AhR) эукариотической клетки (например, клетки субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию (например, содержащую микробную смесь), описанную в данном документе). AhR представляет собой активируемый цитозольным лигандом фактор транскрипции, который регулирует иммунитет и воспаление, здоровый барьер слизистой оболочки кишечника и поддержание гомеостаза кишечника. После связывания соответствующим цитозольным лигандом AhR транслоцируется в ядро и связывается со специфическими элементами ДНК последовательности для регулирования транскрипции. Без ограничения какой-либо теорией, активация AhR связана со снижением воспаления кишечника у субъектов с воспалительным заболеванием кишечника, высвобождением противовоспалительных цитокинов (например, IL-10) и индукцией регуляторных Т-клеток. Фармацевтические композиции, содержащие один или более бактериальных изолятов, которые продуцируют лиганды, способные активировать AhR, могут таким образом быть эффективны для лечения, облегчения, ингибирования или предупреждения дисбиоза кишечника, вызванного такими расстройствами, как ВЗК (например, язвенным колитом).

[00175] Примерами арильных углеводородов (например, продуцированных микробами арильных углеводородов), способных активировать AhR, являются индол и производные индола, индол-3-уксусная кислота (IAA), индол-3-альдегид (IAId), индол-3-молочная кислота, индол-3-карбинол (I3C), индол-3-ацетонитрил (I3ACN), 3,3'-дииндолилметан (DIM), 2-(индол-3-илметил)-3,3'-дииндолилметан (Ltr-1), индоло[3,2-b]карбазол (ICZ), сложный метиловый эфир 2-(1'H-индол-3'карбонил)-тиазол-4-карбоновой кислоты (ITE), 3-метил-индол (скатол), триптамин, кинуренин, кинуренат, индиго, индирубин, индоксил-3-сульфат (I3S), ксантуреновая кислота, циннабариновая кислота, 3-индолпропионовая кислота (индол-3-пропионат) и их комбинация.

[00176] В одном варианте осуществления количество, концентрация или уровень одного или более арильных углеводородов измеряют в функциональном анализе (т. е., анализе, проведенном ex vivo или in vivo и разработанном для измерения концентрации или количества арильного углеводорода, продуцированного бактериальным изолятом, микробной смесью, препаратом некультивированных фекальных бактерий или некультивированной фекальной микробиотой в течение периода некоторого времени (например, по меньшей мере 24 часов)). В одном варианте осуществления арильный углеводород продуцируется в кишечнике субъекта, которому вводят композицию,

описанную в данном документе. В одном примере функциональный анализ может включать инкубацию одного или более бактериальных изолятов с триптофаном (или производным триптофана) в течение любого периода времени, достаточного для обеспечения преобразования триптофана в арильный углеводород, например, в течение по меньшей мере 1 часа, по меньшей мере 2 часов, по меньшей мере 3 часов, по меньшей мере 4 часов, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере на 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 15 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 21 часов, по меньшей мере 22 часов, по меньшей мере 23 часов, по меньшей мере 24 часов, по меньшей мере 25 часов, по меньшей мере 26 часов, по меньшей мере 27 часов, по меньшей мере 28 часов, по меньшей мере 29 часов, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 31 часов, по меньшей мере 32 часов, по меньшей мере 33 часов, по меньшей мере 34 часов, по меньшей мере 35 часов, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 37 часов, по меньшей мере 38 часов, по меньшей мере 39 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 41 часов, по меньшей мере 42 часов, по меньшей мере 43 часов, по меньшей мере 44 часов, по меньшей мере 45 часов, по меньшей мере 46 часов, по меньшей мере 47 часов, по меньшей мере 48 часов или более 48 часов.

[00177] В вариантах осуществления функциональный анализ может измерять абсолютное количество или концентрацию одного или более арильных углеводородов, способных активировать AhR клетки-хозяина. В других вариантах осуществления функциональный анализ может измерять относительное количество одного или более арильных углеводородов. В одном примере количество продукции арильного углеводорода бактериальным изолятом может определяться относительно холостой среды, не содержащей бактериальный изолят. Альтернативно, функциональный анализ может измерять количество или концентрацию арильного углеводорода, продуцированного бактериальным изолятом, относительно арильного углеводорода, продуцированного одним или более контрольными бактериальными штаммами. В одном варианте осуществления известно, что контрольный бактериальный штамм продуцирует арильный углеводород, например арильный углеводород, измеряемый посредством анализа. Иллюстративные контрольные штаммы, которые можно применять в функциональном анализе для измерения одного или более арильных углеводородов, представляют собой бактериальные штаммы, которые являются представителями рода Peptostreptococcus

(например, Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii). В одном варианте осуществления функциональный анализ включает сравнение уровня арильного углеводорода, продуцированного бактериальным изолятом, представляющим интерес, в течение некоторого периода времени (например, 48 часов) с уровнем того же арильного углеводорода, продуцированного одним или более контрольными штаммами Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение того же периода времени. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, способный продуцировать арильный углеводород на уровне по меньшей мере в 1,1 раз, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раза, по меньшей мере в 23 раза, по меньшей мере в 24 раза, по меньшей мере 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере в 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно контрольного бактериального штамма (например, штамма Peptostreptococcus, такого как Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii)), или по сравнению с холостой средой отдельно.

[00178] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, который продуцирует кинуренат (т. е., кинуреновую кислоту), как

измерено посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может продуцировать кинуренат в концентрации по меньшей мере 0,01 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,02 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,03 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,04 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,05 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,06 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,07 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,08 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,09 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,1 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,2 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,3 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,4 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,5 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,6 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,7 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,8 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 0,9 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 1 мкМ кинуренатa, по меньшей мере в 1,5 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 2 мкМ кинуренатa, по меньшей мере в 2,5 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 3 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 3,5 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 4 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 4,5 мкМ кинуренатa, по меньшей мере 5 мкМ кинуренатa или более 5 мкМ кинуренатa. В вариантах осуществления бактериальный изолят не продуцирует кинуренат. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2.

[00179] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может продуцировать кинуренат на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, положительный контрольный бактериальный штамм, способный продуцировать кинуренат, такой как штамм, являющийся представителем рода Peptostreptococcus), как измерено посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может продуцировать кинуренат на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, который может продуцировать кинуренат на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по

меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2.

[00180] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые продуцируют индол-3-уксусную кислоту (IAA), способную активировать AhR в клетке субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию. Например, бактериальный изолят может продуцировать IAA в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ IAA, по меньшей мере 0,2 мкМ IAA, по меньшей мере 0,3 мкМ IAA, по меньшей мере 0,4 мкМ IAA, по меньшей мере 0,5 мкМ IAA, по меньшей мере 0,6 мкМ IAA, по меньшей мере 0,7 мкМ IAA, по меньшей мере 0,8

мкМ IAA, по меньшей мере 0,9 мкМ IAA, по меньшей мере 1 мкМ IAA, по меньшей мере в 1,5 мкМ IAA, по меньшей мере 2 мкМ IAA, по меньшей мере в 2,5 мкМ IAA, по меньшей мере 3 мкМ IAA, по меньшей мере 4 мкМ IAA, по меньшей мере 5 мкМ IAA, по меньшей мере 6 мкМ IAA, по меньшей мере 7 мкМ IAA, по меньшей мере 8 мкМ IAA, по меньшей мере на 9 мкМ IAA, по меньшей мере 10 мкМ IAA, по меньшей мере 20 мкМ IAA, по меньшей мере 30 мкМ IAA, по меньшей мере 40 мкМ IAA, по меньшей мере 50 мкМ IAA, по меньшей мере 60 мкМ IAA, по меньшей мере 70 мкМ IAA, по меньшей мере 80 мкМ IAA, по меньшей мере на 90 мкМ IAA, по меньшей мере 100 мкМ IAA, по меньшей мере 110 мкМ IAA, по меньшей мере 120 мкМ IAA, по меньшей мере 130 мкМ IAA, по меньшей мере 140 мкМ IAA, по меньшей мере 150 мкМ IAA, по меньшей мере 160 мкМ IAA, по меньшей мере 170 мкМ IAA, по меньшей мере 180 мкМ IAA, по меньшей мере 190 мкМ IAA, по меньшей мере 200 мкМ IAA или более 200 мкМ IAA. В вариантах осуществления бактериальный изолят не продуцирует IAA. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Clostridium aldenense. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 10.

[00181] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может продуцировать индол-3-уксусную кислоту (IAA) на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, положительный контрольный бактериальный штамм, способный продуцировать кинуренат, такой как штамм, являющийся представителем рода Peptostreptococcus), как измерено посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может продуцировать IAA на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, который может продуцировать IAA на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по

меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Clostridium aldenense. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 10.

[00182] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые продуцируют индол-3-молочную

кислоту, способную активировать AhR субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию. Например, бактериальный изолят может продуцировать индол-3-молочную кислоту в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,2 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,3 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,4 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,6 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,7 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,8 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,9 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 1 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере в 1,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 2 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере в 2,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 3 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 3,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 4 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 4,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 5 мкМ индол-3-молочной кислоты или более 5 мкМ индол-3-молочной кислоты. В вариантах осуществления бактериальный изолят не продуцирует индол-3-молочную кислоту. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6.

[00183] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может продуцировать индол-3-молочную кислоту на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, положительный контрольный бактериальный штамм, способный продуцировать индол-3-молочную кислоту, такой как штамм, который является представителем рода Peptostreptococcus), как измерено посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может продуцировать индол-3-молочную кислоту на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, который может продуцировать индол-3-молочную кислоту на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по

меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6.

[00184] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые продуцируют индол, способный активировать AhR субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию. Например, бактериальный изолят может продуцировать индол в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ индола, по меньшей мере 0,2 мкМ индола, по меньшей мере 0,3 мкМ индола, по меньшей мере 0,4 мкМ индола, по меньшей мере 0,5 мкМ индола, по меньшей мере 0,6 мкМ индола, по меньшей мере 0,7 мкМ индола, по меньшей мере 0,8 мкМ индола, по меньшей мере 0,9 мкМ индола, по меньшей мере 1 мкМ индола, по меньшей мере в 1,5 мкМ индола, по меньшей мере 2 мкМ индола, по меньшей мере в 2,5 мкМ индола, по меньшей мере 3 мкМ индола, по меньшей мере 3,5 мкМ индола, по меньшей мере 4 мкМ индола, по меньшей мере 4,5 мкМ индола, по меньшей мере 5 мкМ индола или более 5 мкМ индола. В вариантах осуществления бактериальный изолят не продуцирует индол. В

вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Clostridium sp. (например, Clostridium aldenense). В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 10.

[00185] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может продуцировать индол на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, положительный контрольный бактериальный штамм, способный продуцировать индол, такой как штамм, являющийся представителем рода Peptostreptococcus), как измерено посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может продуцировать индол на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, который может продуцировать индол на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по

меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Clostridium sp. (например, Clostridium aldenense). В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 10.

[00186] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые продуцируют кинуренин, способный активировать AhR субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию. Например, бактериальный изолят может продуцировать кинуренин в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,2 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,3 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,4 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,6 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,7 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,8 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,9 мкМ кинуренина, по меньшей мере 1 мкМ кинуренина, по меньшей мере в 1,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 2 мкМ кинуренина, по меньшей мере в 2,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 3 мкМ кинуренина, по меньшей мере 3,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 4 мкМ кинуренина, по меньшей мере 4,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 5 мкМ кинуренина или более 5 мкМ кинуренина. В вариантах осуществления бактериальный изолят не продуцирует кинуренин. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующую SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Bacteroides stercoris. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 13.

[00187] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может продуцировать кинуренин на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, положительный контрольный бактериальный штамм, способный продуцировать кинуренин, такой как штамм, являющийся представителем рода Peptostreptococcus), как измерено посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может продуцировать кинуренин на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, который может продуцировать кинуренин на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой

среды отдельно. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Bacteroides stercoris. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 13.

[00188] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, которые продуцируют триптамин, способный активировать AhR субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию. Например, бактериальный изолят может продуцировать триптамин в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,2 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,3 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,4 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,6 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,7 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,8 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,9 мкМ триптамина, по меньшей мере 1 мкМ триптамина, по меньшей мере в 1,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 2 мкМ триптамина, по меньшей мере в 2,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 3 мкМ триптамина, по меньшей мере 3,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 4 мкМ триптамина, по меньшей мере 4,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 5 мкМ триптамина или более 5 мкМ триптамина. В вариантах осуществления бактериальный изолят не продуцирует триптамин. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2.

[00189] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может продуцировать триптамин на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, положительный контрольный бактериальный штамм, способный продуцировать триптамин, такой как штамм, являющийся представителем

рода Peptostreptococcus), как измерено посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может продуцировать триптамин на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, который может продуцировать триптамин на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный

изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2.

[00190] В вариантах осуществления арильный углеводород (т. е., лиганд AhR), продуцированный и/или высвобожденный бактериальным изолятом, описанным в данном документе, может связываться с и/или активировать AhR, экспрессированный клеткой субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию, содержащую бактериальный изолят. Неограничивающие примеры клеток-хозяев, которые могут экспрессировать AhR для связывания с арильным углеводородом, высвобожденным бактериальным изолятом, включают клетки кишечника и иммунные клетки. Примерами клеток кишечника являются эпителиальная клетка кишечника, клетка слизистой оболочки кишечника или клетка собственной пластинки кишечника. Примеры иммунных клеток включают В-клетку, дендритную клетку, гранулоцит, врожденную лимфоидную клетку, мегакариоцит, моноцит, макрофаг, супрессорную клетку миелоидного происхождения (MDSC), натуральную клетку-киллер (NK-клетку), Т-клетку и тимоцит.

[00191] В вариантах осуществления функциональный анализ можно применять для определения способности бактериального изолята и/или арильного углеводорода, продуцированного или секретированного бактериальным изолятом для активации AhR. Например, активация AhR может быть определена или измерена с использованием конструкции чувствительного к AhR гена-репортера, например включающего чувствительный к AhR промотор, слитый с геном-репортером. Затем конструкцию чувствительного к AhR гена-репортера можно трансфицировать в клетки (например, клеточную линию млекопитающих, например клетки яичника китайского хомячка или человеческую клеточную линию), которые могут подвергаться в функциональном анализе воздействию бактериального изолята или супернатанта, экстрагированного из клеток бактериального изолята после выращивания. Затем можно измерять способность арильного углеводорода (например, секретированного бактериальным изолятом в ходе выращивания) активировать AhR в трансфицированной клетке как активность гена-репортера или выходной параметр. Неограничивающие примеры генов-репортеров включают кодирующие последовательности для β-галактозидазы, зеленого флуоресцирующего белка (GFP), красного флуоресцирующего белка (RFP) и люциферазы.

[00192] Примеры бактериальных изолятов, способных секретировать арильный углеводород в значительном количестве представлены в таблице 6. В таблице 6 перечислены бактериальные изоляты, которые могут быть включены в фармацевтическую

композицию, такую как микробная смесь; каждый изолят идентифицирован латинским названием, идентификационным номером (номером ID) и идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно его последовательности 16S рРНК. В аспектах фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) содержит по меньшей мере один бактериальный изолят, представленный в таблице 6 или по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, по меньшей мере три бактериальных изолята, по меньшей мере четыре бактериальных изолята, по меньшей мере пять бактериальных изолятов, по меньшей мере шесть бактериальных изолятов или по меньшей мере семь бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 6.

Таблица 6

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO. для последовательности 16S рРНК
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2
Bacteroides stercoris	PI00000146	13
Clostridium aldenense	PI00000097	10
Dorea longicatena	IS00006618	6
Parabacteroides merdae	IS00006167	5
Bacteroides uniformis	PI00000352	16
Bacteroides uniformis	PI00000137	11

[00193] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит все или подмножество бактериальных изолятов по меньшей мере в одной из таблиц 1-4 и 6, или бактериальный изолят, имеющий последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более из бактериальных изолятов в таблицах 1-4 и 6. В вариантах осуществления все бактериальные изоляты в фармацевтической композиции (например, содержащей микробную смесь) перечислены по меньшей мере в одной из таблиц 2-4 и 6, или по меньшей мере на 95% идентичны последовательности 16S рРНК бактериального изолята,

представленного по меньшей мере в одной из таблиц 2-4 и 6. В вариантах осуществления все бактериальные изоляты в фармацевтической композиции перечислены в одной из таблиц 2-4 и 6, или имеют по меньшей мере 95% идентичности в последовательности 16S рРНК такой последовательности бактериального изолята, представленного по меньшей мере в одной из таблиц 2-4 и 6. В одном аспекте фармацевтическая композиция не содержит каких-либо бактериальных изолятов по меньшей мере из одной из таблиц 2-4 и 6, или не содержит бактериальный изолят, который имеет 95% идентичности в последовательности 16S рРНК, такой последовательности бактериального изолята, представленного по меньшей мере в одной из таблиц 2-4 и 6.

[00194] В одном аспекте фармацевтическая композиция может содержать один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, или по меньшей мере 9 бактериальных изолятов) из таблицы 2, или содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2. Следовательно, микробная смесь, описанная в данном документе, может содержать несколько бактериальных изолятов, способных образовывать одну или более SCFA, таких как бутират. При получении микробной смеси, содержащей несколько бактериальных изолятов, которые продуцируют SCFA, такие как бутират, в кишечнике субъекта при введении смеси, фармацевтическая композиция может вызвать выброс или повышение или «всплеск» бутирата в кишечнике (например, при истощении SCFA). В таблице 7, таблице 8 и таблице 9 показаны иллюстративные примеры микробных смесей, содержащие бактериальные изоляты, все из которых приведены в таблице 2; каждый изолят идентифицирован латинским названием, идентификационным номером (номером ID) и идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно его последовательности 16S рРНК. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, содержащую каждый из бактериальных изолятов в одной из таблиц 7-9 или бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов в одной из таблиц 7-9. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 7. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере шесть бактериальных изолятов,

каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 8-9. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, по существу состоящую из бактериальных изолятов, приведенных в одной из таблиц 7-9, или бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов в одной из таблиц 7-9. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, состоящую из бактериальных изолятов, приведенных в одной из таблиц 7-9, или бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов в одной из таблиц 7-9.

Таблица 7

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22
Subdoligranulum variabile	IS00007357	23
Eubacterium rectale	IS00006864	8
Roseburia faecis	PI00000404	19
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3

Таблица 8

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1
Coprococcus comes	PI00000370	17
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3
Eubacterium rectale	IS00006864	8
Roseburia faecis	PI00000404	19

Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23

Таблица 9

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3
Eubacterium rectale	IS00006864	8
Roseburia faecis	PI00000404	19
Coprococcus comes	PI00000370	17
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23

[00195] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) может содержать один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или более 15 бактериальных изолятов), которые не приведены в таблице 2. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция не содержит по меньшей мере один из бактериальных изолятов, приведенных в таблице 2, или не содержит бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, приведенных в таблице 2. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) не содержит какого-либо бактериального изолята из таблицы 2. Следовательно, фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может содержать или состоять из одного или более бактериальных изолятов, которые по существу не продуцируют SCFA в кишечнике субъекта и/или не индуцируют выброс SCFA в кишечнике субъекта после введения. В

таблице 10, таблице 11 и таблице 12 показаны иллюстративные примеры микробных смесей, содержащие бактериальные изоляты, которые не приведены в таблице 2; каждый изолят идентифицирован латинским названием, идентификационным номером (номером ID) и идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно его последовательности 16S рРНК. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, содержащую каждый из бактериальных изолятов в одной из таблиц 10-12 или бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов в одной из таблиц 10-12. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 10-11. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблице 12. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, по существу состоящую из бактериальных изолятов, приведенных в одной из таблиц 10-12, или бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов в одной из таблиц 10-12. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, состоящую из бактериальных изолятов, приведенных в одной из таблиц 10-12, или бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов в одной из таблиц 10-12. В одном варианте осуществления микробная смесь содержит бактериальные изоляты, содержащие последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов в одной из таблиц 10-12, а также дополнительный бактериальный изолят. Например, дополнительный бактериальный изолят может быть представителем рода Blautia.

Таблица 10

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК

Akkermansia muciniphila	IS00007180	20
Parabacteroides merdae	IS00006167	5
Bacteroides uniformis	PI00000137 ИЛИ PI00000352	11 ИЛИ 16
Alistipes finegoldii	PI00000340	15
Bacteroides vulgatus	PI00000138	12
Dorea longicatena	IS00006618	6
Blautia obeum	PI00000053	9
Blautia sp.	IS00002788	34

Таблица 11

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20
Parabacteroides merdae	IS00006167	5
Bacteroides uniformis	PI00000137 ИЛИ PI00000352	11 ИЛИ 16
Alistipes finegoldii	PI00000340	15
Bacteroides vulgatus	PI00000138	12
Dorea longicatena	IS00006618	6
Alistipes onderdonkii	IS00004389	4
Blautia sp.	IS00002788	34

Таблица 12

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20
Bacteroides uniformis	PI00000137 ИЛИ PI00000352	11 ИЛИ 16

Alistipes finegoldii	PI00000340	15
Bacteroides vulgatus	PI00000138	12
Dorea longicatena	IS00006618	6
Blautia sp.	IS00002788	34

[00196] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) может содержать один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, или 11 бактериальных изолятов) из таблицы 3 и/или один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или более 15 бактериальных изолятов), содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3. Следовательно, микробная смесь, описанная в данном документе, может содержать несколько бактериальных изолятов, способных модулировать продукцию и/или высвобождение одного или более цитокинов из эукариотической клетки (например, клетки субъекта, которому вводят композицию, содержащую микробную смесь).

[00197] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) может содержать один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или более 15 бактериальных изолятов), которые не приведены в таблице 3. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция не содержит по меньшей мере один из бактериальных изолятов, приведенных в таблице 3, или не содержит бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, приведенных в таблице 2. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) не содержит какого-либо

бактериального изолята из таблицы 3. Следовательно, фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может содержать или состоять из одного или более бактериальных изолятов, которые по существу не модулируют продукцию и/или высвобождение одного или более цитокинов из эукариотической клетки (например, клетки субъекта, которому вводят композицию, содержащую микробную смесь).

[00198] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или более 15 бактериальных изолятов) из таблицы 4, содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4. Следовательно, микробная смесь, описанная в данном документе, может содержать несколько бактериальных изолятов, соответствующих бактериальным штаммам, содержащимся в большем количестве у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

[00199] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) может содержать один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или более 15 бактериальных изолятов), которые не приведены в таблице 4. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция не содержит по меньшей мере один из бактериальных изолятов, приведенных в таблице 4, или не содержит бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, приведенных в таблице 4. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) не содержит какого-либо бактериального изолята из таблицы 4. Следовательно, фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может содержать или состоять из одного или более бактериальных изолятов, которые не соответствуют бактериальным штаммам, содержащимся в большем количестве у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

[00200] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция может

содержать один или более бактериальных изолятов (например, один, два и три бактериальных изолята) из таблицы 6, и/или один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или более 15 бактериальных изолятов), содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. Следовательно, микробная смесь, описанная в данном документе, может содержать несколько бактериальных изолятов, которые продуцируют арильный углеводород, способный связываться с и активировать рецептор AhR.

[00201] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) может содержать один или более бактериальных изолятов (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или более 15 бактериальных изолятов), которые не приведены в таблице 6. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция не содержит по меньшей мере один из бактериальных изолятов, приведенных в таблице 6, или не содержит бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, приведенных в таблице 6. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) не содержит какого-либо бактериального изолята из таблицы 6. Следовательно, фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может содержать или состоять из одного или более бактериальных изолятов, которые по существу не секретируют арильный углеводород, способный связываться с рецептором AhR и активировать его.

[00202] В вариантах осуществления микробная смесь может содержать бактериальные изоляты, содержащие последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательностям 16S рРНК бактериальных изолятов, представленных более чем в одной из таблиц 2-4. Следовательно, такая микробная смесь может преимущественно влиять на здоровье субъекта, которому вводят смесь (например, в форме фармацевтической композиции) посредством нескольких механизмов. Например, микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые

содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA (например, бутирата) в кишечнике субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 2) и по меньшей мере один бактериальный изолят, вводимый субъекту, может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 3).

[00203] В другом примере микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA (например, бутирата) в кишечнике субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 2) и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4).

[00204] В другом примере микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 3) и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4).

[00205] В другом примере микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2, один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA в кишечнике субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 2), по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 3), и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4).

[00206] В вариантах осуществления микробная смесь может содержать бактериальные изоляты, содержащие последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов из таблицы 6, и один или более бактериальных изолятов из таблиц 2-4. Следовательно, такая микробная смесь может преимущественно влиять на здоровье субъекта, которому вводят смесь (например, в форме фармацевтической композиции) посредством нескольких механизмов. Например, микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA (например, бутирата) в кишечнике субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 2), и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать соединение, способное связываться с рецептором AhR и активировать его (т. е., бактериальный изолят из таблицы 6). В другом примере микробная смесь может

содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4), и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать лиганд, способный связываться с рецептором AhR (т. е., бактериальный изолят из таблицы 6). В другом примере микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 3), и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать лиганд, способный связываться с рецептором AhR (т. е., бактериальный изолят из таблицы 6).

[00207] В другом примере микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2, один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA в кишечнике субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 2), по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-

хозяином субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 3), и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать лиганд, способный связываться рецептором AhR (т. е., бактериальный изолят из таблицы 6). В другом примере микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2, один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA в кишечнике субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 2), по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4), и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать лиганд, способный связываться с рецептором AhR (т. е., бактериальный изолят из таблицы 6). В другом примере микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3, один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 3), по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4), и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать лиганд, способный связываться с рецептором AhR (т. е., бактериальный изолят из таблицы 6).

[00208] В другом примере микробная смесь может содержать один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2, один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 3, один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 4, и один или более бактериальных изолятов, которые содержат последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6. В таких случаях по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA в кишечнике субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 2), по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (т. е., бактериальный изолят из таблицы 3), по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4), и по меньшей мере один бактериальный изолят в композиции может продуцировать лиганд, способный связываться с рецептором AhR (т. е., бактериальный изолят из таблицы 6).

[00209] В таблицах 13-35 показаны различные иллюстративные примеры микробных смесей, содержащие бактериальные изоляты, приведенные в таблицах 2-4 и/или 6, так что совместно бактериальные изоляты в микробной смеси при введении субъекту могут действовать для (i) повышения уровня SCFA в кишечнике субъекта; и (ii) модуляции высвобождения цитокина клеткой-хозяином субъекта; и (iii) обеспечения бактериальных изолятов в кишечнике субъекта, которые соответствуют бактериальным штаммам, в большем количестве содержащимся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК; и/или (iv) высвобождения одного или более углеводородов, способных связываться с рецептором AhR и активировать его в клетке-хозяине субъекта. В каждой таблице изоляты идентифицированы латинским названием, идентификационным номером (номером ID), идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно их последовательности 16S рРНК и в таблице(-ах) выше (т. е., таблице 2, 3, 4 и/или 6), в которых приведены данные изоляты.

[00210] В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, содержащую каждый из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 13-35, или бактериальных изолятов, имеющих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 13-35. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, или по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 15-17, 17a, 17b, и 22-29, или по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь или по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 15-17, 17a, 17b и 22-29. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 13, 14, 21 и 30-35, или по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 13, 14, 21 и 30-35. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или по меньшей мере семь бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 18-20, или по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или по меньшей мере семь бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 18-20. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, по существу состоящую из каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 13-35, или бактериальных изолятов, имеющих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из

бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 13-35. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, состоящую из каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 13-35, или бактериальных изолятов, имеющих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 13-35.

Таблица 13

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	1 ИЛИ 7	2, 3, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 14

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4

Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	1 ИЛИ 7	2, 3, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Blautia obeum	PI00000053	9	4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 15

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица(-ы)*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Phascolarctobacterium faecium	PI00000289	21	4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному

штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 16

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица(-ы)*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes onderdonkii	IS00004389	4	4
Phascolarctobacterium faecium	PI00000289	21	4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, способные продуцировать SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, способные продуцировать лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 17

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности	Таблица(-ы)*

		16S рРНК	
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes finegoldii	PI00000340	15	4
Phascolarctobacterium faecium	PI00000289	21	4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 17a

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ	1 ИЛИ	2, 3, 4

	IS00006632	7	
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 17b

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	2, 3, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR

клетки-хозяина.

Таблица 18

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	1 ИЛИ 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 19

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*

Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes onderdonkii	IS00004389	4	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	1 ИЛИ 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 20

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes finegoldii	PI00000340	15	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ	1 ИЛИ	2, 3, 4

	IS00006632	7	
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 21

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	1 ИЛИ 7	2, 3, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Blautia obeum	PI00000053	9	4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 22

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 23

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ	22 ИЛИ	2, 4

	IS00007357	23	
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Clostridium aldenense	PI00000097	10	3, 6
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 24

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes onderdonkii	IS00004389	4	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ	PI00000329: 1 ИЛИ	2, 3, 4

	IS00006632	IS00006632: 7	
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 25

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes onderdonkii	IS00004389	4	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Clostridium aldenense	PI00000097	10	3, 6
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 26

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes finegoldii	PI00000340	15	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 27

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes finegoldii	PI00000340	15	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Clostridium aldenense	PI00000097	10	3, 6
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 28

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6

Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 29

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Blautia obeum	PI00000053	9	4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 30

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Roseburia faecis	PI00000404	19	2
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 31

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4

Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Roseburia faecis	PI00000404	19	2
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 32

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 33

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Blautia obeum	PI00000053	9	4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 34

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	PI00000329: 1	2, 3, 4

	ИЛИ IS00006632	ИЛИ IS00006632: 7	
Blautia obeum	PI00000053	9	4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 35

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR

клетки-хозяина.

[00211] В таблицах 36-43 показаны различные иллюстративные примеры микробных смесей, содержащие бактериальные изоляты, приведенные в таблицах 2-4 и/или 6, так что совместно бактериальные изоляты в микробной смеси при введении субъекту могут действовать для (i) повышения уровня SCFA в кишечнике субъекта; (ii) модуляции высвобождения цитокина клеткой-хозяином субъекта; (iii) обеспечения бактериальных изолятов в кишечнике субъекта, которые соответствуют бактериальным штаммам, в большем количестве содержащимся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК; и/или (iv) высвобождения одного или более углеводородов, способных связываться с рецептором AhR и активировать его в клетке-хозяине субъекта. В каждой таблице изоляты идентифицированы латинским названием, идентификационным номером (номером ID), идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно их последовательности 16S рРНК и в таблице(-ах) выше (т. е., таблице 2, 3, 4 и/или 6), в которых приведены данные изоляты.

[00212] В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, содержащую каждый из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 36-43, или бактериальных изолятов, имеющих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 36-43. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, или девять бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 36-41, или один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, или девять бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 36-41. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, или девять или более, или десять бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 41-42, или один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, или девять или более, или десять бактериальных изолятов, каждый из которых содержит последовательность 16S рРНК, по

меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 41-42.

[00213] В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, по существу состоящую из каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 36-43, или бактериальных изолятов, имеющих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 36-43. В определенных вариантах осуществления композиция содержит микробную смесь, состоящую из каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 36-43, или бактериальных изолятов, имеющих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 36-43.

Таблица 36

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes finegoldii	PI00000340	15	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Clostridium aldenense	PI00000097	10	3, 6
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 37

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359 ИЛИ IS00007357	22 ИЛИ 23	2, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Alistipes finegoldii	PI00000340	15	4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329 ИЛИ IS00006632	PI00000329: 1 ИЛИ IS00006632: 7	2, 3, 4
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Clostridium aldenense	PI00000097	10	3, 6
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 38

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4

Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	2, 3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	2, 3, 4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	6
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 39

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	2, 3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	2, 3, 4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Clostridium aldenense	PI00000097	10	3, 6
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному

штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 40

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	2, 3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	2, 3, 4
Bacteroides uniformis	PI00000137	11	3, 4, 6
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	6
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

Таблица 41

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	2, 3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	2, 3, 4

Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	6
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22	2, 4

Таблица 42

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	2, 3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	2, 3, 4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	6
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22	2, 4

Таблица 43

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	2, 3, 4
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	2, 3, 4
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	6
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Roseburia faecis	PI00000404	19	2

Bacteroides uniformis	PI00000137	11	3, 4, 6

[00214] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может содержать бактериальную смесь, содержащую несколько бактериальных изолятов, которые совместно обеспечивают избыточность одного или более предпочтительных фенотипов в бактериальной смеси, которые могут включать, например, способность индуцировать конкретный механизм или путь в кишечнике субъекта при введении композиции субъекту. Такая избыточность может повышать вероятность того, что субъект, которому вводят композицию, получит пользу от конкретного предпочтительного признака или фенотипа, общих между «избыточными» изолятами бактерий (например, склонность повышать уровень SCFA в кишечнике субъекта). Без ограничения какой-либо теорией, причиной этого являются потенциальные различия между субъектами в вероятности того, что конкретный бактериальный изолят приживется в кишечнике каждого субъекта, что обычно необходимо для того, чтобы бактериальный изолят оказал свои благотворные воздействия. При составлении композиции, содержащей генетически отличные изоляты, каждый из которых демонстрирует одинаковый фенотип, представляющий интерес (например, продукцию одной или более SCFA выше порогового уровня), композиция может демонстрировать повышенную эффективность среди пациентов (т. е., по сравнению с составом без внутренней избыточности), поскольку вероятность приживления по меньшей мере одного из множественных избыточных бактериальных изолятов увеличивается по сравнению с вероятностью приживления одного бактериального изолята без избыточного аналога.

[00215] В одном аспекте избыточность может быть введена в композиции посредством включения в бактериальную смесь нескольких бактериальных изолятов, каждый из которых обладает по меньшей мере одним из следующих фенотипов: (i) каждый из нескольких бактериальных изолятов продуцирует уровень одной или более SCFA выше порогового уровня (например, посредством введения в бактериальную смесь или введение субъекту нескольких бактериальных изолятов, выбранных из таблицы 2); (ii) каждый из нескольких бактериальных изолятов индуцирует высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (например, посредством введения в бактериальную смесь или введение субъекту нескольких бактериальных изолятов, выбранных из таблицы 3); (iii) каждый из нескольких бактериальных изолятов соответствует бактериальному штамму, который в большем количестве содержится у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (например, посредством введения в бактериальную смесь или введения субъекту нескольких бактериальных изолятов, выбранных из таблицы 4); и/или (iv) каждый из

нескольких бактериальных изолятов высвобождает один или более арильных углеводородов, способных связываться с рецептором AhR и активировать его в клетке-хозяине субъекта (например, посредством введения в бактериальную смесь или введение субъекту нескольких бактериальных изолятов, выбранных из таблицы 6).

[00216] В одном аспекте бактериальная смесь, содержащая несколько бактериальных изолятов, которая обеспечивает избыточность фенотипов, показана в таблице 38, которая содержит по меньшей мере пять бактериальных изолятов, которые продуцируют значительные уровни SCFA (в данном случае бутират; см. пример 2) (т. е., Odoribacter splanchnicus, Eubacterium rectale, Roseburia faecis, и два изолята Faecalibacterium prausnitzii), по меньшей мере четыре бактериальных изолята, которые индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов человеческими клетками (в данном случае PBMC; см. пример 3) (т. е., Odoribacter sphlanchnicus, Alistipes shahii и два изолята Faecalibacterium prausnitzii), по меньшей мере два бактериальных изолята, которые высвобождают арильные углеводороды, способные связываться с рецептором AhR и активировать его в клетке-хозяине субъекта (см. пример 5) (т. е., Odoribacter sphlanchnicus и Bacteroides stercoris), и по меньшей мере семь бактериальных изолятов, которые соответствуют бактериальным штаммам, в большем количестве содержащимся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (см. пример 4) (т. е., Bacteroides cellulosilyticus, Odoribacter splanchnicus, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Eubacterium rectale и два изолята Faecalibacterium prausnitzii).

[00217] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать несколько отличных бактериальных изолятов, каждый из которых является представителем конкретного рода, или несколько бактериальных изолятов, каждый из которых является представителем конкретного вида. Это может быть выгодно, например, при обеспечении избыточности, если несколько бактериальных изолятов одного и того же рода или вида способны оптимально индуцировать или влиять на конкретный представляющий интерес механизм (например, посредством продукции SCFA, индукции противовоспалительного профиля или продукции арильных углеводородов). При включении нескольких таксономически родственных бактериальных изолятов, каждый из которых проявляет схожий оптимальный признак или фенотип (например, способность продуцировать высокие уровни SCFA) в одну фармацевтическую композицию, то в композицию встраивается избыточность так, чтобы существовала более высокая вероятность того, что субъект, которому вводят композицию, получит пользу от данного признака или фенотипа. Причиной этого являются потенциальные различия между субъектами в возможности того, что конкретный бактериальный изолят приживется в

кишечнике субъектов, что обычно необходимо для того, чтобы бактериальный изолят оказывал свое благотворное воздействие. Например, фармацевтическая композиция может содержать несколько (например, два, три, четыре, пять или более пяти) бактериальных изолятов, каждый из которых является представителем рода Faecalibacterium, или несколько (например, два, три, четыре, пять или более пяти) бактериальных изолятов, каждый из которых является представителем вида Faecalibacterium prausnitzii (см., например, таблицу 17b или таблицу 38). В другом примере фармацевтическая композиция может содержать несколько (например, два, три, четыре, пять, или более пяти) бактериальных изолятов, каждый из которых является представителем рода Bacteroides, например, B. cellulosilyticus и B. stercoris (см., например, таблицы 26, 28 и 38).

[00218] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать только один бактериальный изолят, который является представителем конкретного рода, или только один бактериальный изолят, который является представителем конкретного вида. Это может быть предпочтительно, например, для сведения к минимуму общего числа бактериальных изолятов в фармацевтической композиции (например, для снижения затрат и ресурсов, связанных с выращиванием и составлением каждого бактериального изолята), при сохранении разнообразия таксонов, представленных бактериальными изолятами, что может соответствовать индукции множества связанных с лечением механизмов (например, продукции SCFA, индукции противовоспалительного цитокина, активации AhR) у субъекта, которому вводили композицию. Например, фармацевтическая композиция может содержать только один бактериальный изолят, который является представителем рода Bacteroides. В одном варианте осуществления один бактериальный изолят из рода Bacteroides представляет собой B. cellulosilyticus (см., например, таблицы 17a и 17b). В другом примере фармацевтическая композиция может содержать только один бактериальный изолят, который является представителем рода Eubacterium, или только один бактериальный изолят, который является представителем вида Eubacterium rectale (см., например, таблицы 17a и 17b и 38). В другом примере фармацевтическая композиция может содержать только один бактериальный изолят, который является представителем рода Roseburia, или только один бактериальный изолят, который является представителем Roseburia faecis (см., например, таблицы 17a и 17b и 38). В другом примере фармацевтическая композиция может содержать только один бактериальный изолят, который является представителем рода Coprococcus, или только один бактериальный изолят, который является представителем вида Coprococcus comes.

[00219] В другом примере фармацевтическая композиция может содержать

только один бактериальный изолят, который является представителем рода Alistipes. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, включающий Alistipes shahii, но не включает Alistipes finegoldii или Alistipes putredinis (см., например, таблицы 17a и 17b и 38). Включение A. shahii по сравнению с A. finegoldii и A. putredinis согласуется с приведенными ниже примерами, которые показывают, что A. shahii имеет более низкое перекрестное комбинированное p-значение, чем A. finegoldii и A. putredinis для (i) обогащения у здоровых субъектов по сравнению с пациентами с диагнозом ЯК; и/или (ii) связи/корреляции с клинической ремиссией или ответом на симптомы ЯК у пациентов с ЯК после лечения ТФМ. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, включающий Alistipes finegoldii, но не содержит Alistipes shahii или Alistipes putredinis (см., например, таблицу 17). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, включающий Alistipes Alistipes putredinis, но не содержит Alistipes shahii или Alistipes finegoldii.

[00220] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция может исключать или опускать род, вид или штамм бактерий, которые могут быть бесполезными или могут быть вредными для лечения состояния, связанного с дисбиозом кишечника (например, ВЗК, в том числе язвенного колита). Например, фармацевтическая композиция может исключать или опускать штамм или бактериальный изолят из рода Escherichia (например, Escherichia coli). Приведенные ниже примеры показывают, что E. coli продуцирует незначительное количество или совсем не продуцирует бутират и характеризуется провоспалительным профилем цитокинов (т. е. низкими соотношениями IL-10/IL-12 и/или IL-10/TNF-альфа).

[00221] В других примерах фармацевтическая композиция может опускать или исключать один или более из следующих бактериальных таксонов: представитель рода Adlercreutzia, Adlercreutzia equolifaciens, представитель рода Akkermansia, Akkermansia muciniphila, представитель рода Alistipes, Alistipes finegoldii, Alistipes putredinis, Alistipes shahii, представитель рода Bacteroides, Bacteroides capillosus, Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides eggerthii, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, представитель рода Bacillus, Bacillus circulans, Bacillus simplex, представитель рода Bifidobacterium, Bifidobacterium longum, представитель рода Blautia, Blautia hydrogenotrophica, представитель рода Brevibacillus, Brevibacillus parabrevis, представитель рода Catabacter, Catabacter hongkongensis, представитель рода Catenibacterium, Catenibacterium mitsuokai, представитель рода Clostridium, Clostridium coccoides, Clostridium aldenense, Clostridium asparagiforme,

Clostridium celerecrescens, Clostridium hathewayi, Clostridium hylemonae, Clostridium inocuum, Clostridium lavalense, Clostridium leptum, Clostridium scindens, Clostridium staminisolvens, Clostridium sulfatireducens, Clostridium symbiosum, Clostridium thermocellum, представитель рода Collinsella, Collinsella aerofaciens, представитель рода Coprococcus, Coprococcus catus, Coprococcus comes, Coprococcus eutactus, представитель рода Dorea, Dorea formicigenerans, Dorea longicatena, представитель рода Eubacterium, Eubacterium biforme, Eubacterium callanderi, Eubacterium dolichum, Eubacterium eligens, Eubacterium fissicatena, Eubacterium rectale, Eubacterium siraeum, Eubacterium ventriosum, Eubacterium xylanophilum, представитель рода Faecalibacterium, Faecalibacterium prausnitzii, представитель рода Holdemania, Holdemania filimormis, представитель рода Subdoligranulum, Subdoligranulum variabile, представитель рода Microbacterium, Microbacterium schleiferi, Micrococcus luteus, представитель рода Odoribacter, Odoribacter splanchnicus, представитель рода Oscillibacter, Oscillibacter valericigenes, представитель рода Parabacteroides, Parabacteroides merdae, Parabacteroides gordonii, представитель рода Parasutterella, Parasutterella excrementihominis, представитель рода Phascolarctobacterium, Phascolarctobacterium faecium, представитель рода Roseburia, Roseburia faecalis, Roseburia faecis, Roseburia hominis, Roseburia intestinalis, представитель рода Ruminococcus, Ruminococcus albus, Ruminococcus bromii, Ruminococcus lactaris, Ruminococcus luti, Ruminococcus obeum, Ruminococcus torques, представитель рода Staphylococcus, Staphylococcus epidermidis, представитель рода Streptococcus, Streptococcus mitis, Streptococcus thermophilus, представитель рода Synergistes, представитель рода Turicibacter и Turicibacter sanguinis.

[00222] В вариантах осуществления бактериальный изолят, введенный в фармацевтическую композицию, может действовать посредством нескольких механизмов, благоприятно воздействуя на здоровье субъекта. Следовательно, такой бактериальный изолят может предпочтительно влиять на здоровье субъекта, которому вводят смесь (например, в форме фармацевтической композиции) посредством нескольких механизмов. Например, фармацевтическая композиция может содержать бактериальный изолят, который при введении субъекту может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA (например, бутирата) в кишечнике субъекта (бактериальный изолят из таблицы 2), а также может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (бактериальный изолят из таблицы 3). В другом примере фармацевтическая композиция может содержать бактериальный изолят, который при введении субъекту может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA (например, бутирата) в кишечнике субъекта (бактериальный изолят из

таблицы 2), а также соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4). В другом примере фармацевтическая композиция может содержать бактериальный изолят, который при введении субъекту может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (бактериальный изолят из таблицы 3), а также соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4). В другом примере фармацевтическая композиция может содержать бактериальный изолят, который при введении субъекту может продуцировать одну или более SCFA для повышения уровня SCFA (например, бутирата) в кишечнике субъекта (бактериальный изолят из таблицы 2), также может модулировать продукцию и/или высвобождение цитокина клеткой-хозяином субъекта (бактериальный изолят из таблицы 3), и также соответствует бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (бактериальный изолят из таблицы 4).

[00223] В таблице 44 показаны иллюстративные примеры бактериальных изолятов, способные положительно влиять на здоровье субъекта посредством нескольких механизмов (например, продукции SCFA, индукции высвобождения цитокина клетками-хозяевами или обеспечения бактерий в кишечнике, которые соответствуют бактериальным штаммам, в большем количестве содержащимся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК). В таблице 44 изоляты идентифицированы латинским названием, идентификационным номером (номером ID), идентификатором последовательности (SEQ ID NO) согласно их последовательности 16S рРНК, и в приведенных выше таблицах 2-4, в которых показан бактериальный изолят (при этом в таблице 2 представлены бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта, в таблице 3 представлены бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином, в таблице 4 представлены бактериальные изоляты, соответствующие бактериальным штаммам, в большем количестве содержащимся у здорового субъекта, чем у пациента с ЯК), и в таблице 6 представлены бактериальные изоляты, которые секретируют арильный углеводород для связывания с AhR клетки субъекта). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, микробная смесь) содержит один или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 44, и/или один или более бактериальных изолятов, имеющих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 44.

Таблица 44

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Таблица*
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	2, 3, 4
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	2, 3, 4, 6
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	2, 3, 4
Parabacteroides merdae	IS00006167	5	4, 6
Dorea longicatena	IS00006618	6	4, 6
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	2, 3, 4
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2, 4
Bacteroides uniformis	PI00000137	11	3, 4, 6
Bacteroides vulgatus	PI00000138	12	3, 4
Bacteroides uniformis	PI00000352	16	3, 4, 6
Coprococcus comes	PI00000370	17	2, 3
Alistipes shahii	PI00000395	18	3, 4
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	3, 6
Clostridium aldenense	PI00000097	10	3, 6
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22	2, 4
Subdoligranulum variabile	IS00007357	23	2, 4

* Таблица 2: бактериальные изоляты, которые секретируют SCFA в кишечнике субъекта.

Таблица 3: бактериальные изоляты, способные модулировать продукцию цитокина клеткой-хозяином субъекта.

Таблица 4: бактериальные изоляты, которые соответствуют бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно

пациента с ЯК.

Таблица 6: бактериальные изоляты, которые секретируют лиганд для AhR клетки-хозяина.

[00224] В вариантах осуществления бактериальный изолят может содержать последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 71%, по меньшей мере на 72%, по меньшей мере на 73%, по меньшей мере на 74%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 76%, по меньшей мере на 77%, по меньшей

мере на 78%, по меньшей мере на 79%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблицах 1-44. В вариантах осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 97% идентична последовательности 16S рРНК по меньшей мере одного из бактериальных изолятов, представленных в таблицах 1-44.

[00225] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь), описанная в данном документе, может содержать по меньшей мере один бактериальный изолят, который был идентифицирован ранее. Например, в определенных вариантах осуществления штамм известного типа (например, из депонированных коллекций ATCC или DSM) может содержать последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична (например, по меньшей мере на 97% идентична) последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблицах 1-44. Примеры общедоступных штаммов, которые могут быть включены в описанную в данном документе микробную смесь, представлены в таблице 45. В одном варианте осуществления для конкретной фармацевтической композиции один или более бактериальных изолятов, представленных в таблицах 1-44, можно заменять соответствующим репрезентативным штаммом (т. е., имеющим то же таксономическое обозначение) из таблицы 45.

Таблица 45

Латинское название изолята	Репрезентативный штамм*
Faecalibacterium prausnitzii	ATCC 27768
Odoribacter splanchnicus	ATCC 29572
Odoribacter laneus	DSM 22474
Anaerostipes hadrus	DSM 3319
Alistipes onderdonkii	ATCC BAA-1178
Parabacteroides merdae	ATCC 43184

Dorea longicatena	DSM 13814
Eubacterium rectale	ATCC 33656
Blautia obeum	DSM 25238
Clostridium aldenense	DSM 19262
Bacteroides uniformis	ATCC 8492
Bacteroides vulgatus	DSM 1447
Bacteroides stercoris	ATCC 43183
Bacteroides cellulosilyticus	DSM 14838
Alistipes finegoldii	DSM 17242
Coprococcus comes	ATCC 27758
Alistipes shahii	ATCC BAA-1179
Roseburia faecis	DSM 16840
Akkermansia muciniphila	DSM 22959
Phascolarctobacterium faecium	DSM 14760
Subdoligranulum variabile	DSM 15176
Alistipes putredinis	ATCC 29800

* DSM: Институт Лейбница DSMZ — Немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных культур

ATCC: Американская коллекция типовых культур

[00226] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция или микробная смесь содержит множество бактериальных изолятов, выделенных или очищенных из образцов стула нескольких различных доноров-людей. Преимущество получения бактериальных изолятов из образцов стула нескольких доноров-людей, а не от одного донора, заключается в том, что образцы стула нескольких доноров предлагают больший пул бактериальных штаммов, которые можно подвергать функциональным скринингам для выявления бактериальных изолятов, которые оптимально индуцируют конкретный интересующий механизм. Например, поскольку стул от одного донора может содержать один или более бактериальных штаммов, которые продуцируют высокий (оптимальный) уровень SCFA (например, бутирата), тот же стул от донора может содержать бактериальные изоляторы, которые лишь умеренно индуцируют противовоспалительный профиль (например, умеренное соотношение IL-10:IL-12), при проведении функционального скрининга. Альтернативно, стул от другого донора может содержать один или более бактериальных штаммов, которые индуцируют оптимальный противовоспалительный профиль (например, высокое соотношение IL-10:IL-12), но не

содержит бактериальные штаммы, которые продуцируют высокие уровни SCFA.

[00227] Еще одно преимущество использования стула от нескольких разных доноров в качестве основы для отбора при идентификации бактериальных изолятов для включения в фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, заключается в том, что микробиота от нескольких доноров обеспечивает больший пул бактериальных штаммов, в котором можно идентифицировать бактериальный изолят, соответствующий бактериальному штамму, имеющему (i) большее относительное содержание у здорового человека-человека по сравнению с пациентом, страдающим дисбиозом кишечника, или (ii) большее относительное содержание у человека в стадии ремиссии дисбиоза кишечника по сравнению с пациентом, страдающим дисбиозом кишечника (т. е., бактериальные изоляты, представленные в таблице 4). В целом, соответствие между последовательностью 16S рРНК бактериального штамма, имеющего свойства (i) или (ii), представленные выше, и последовательностью 16S рРНК выбранного бактериального изолята должно быть как можно более близким (например, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 97,5%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 98,5%, по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 99,5% или по меньшей мере на 100%). Вероятность выявления необходимого совпадения увеличивается с увеличением пула бактериальных штаммов для отбора, что обеспечивается посредством получения стула от нескольких доноров.

[00228] Таким образом, в целом схема отбора на основе рациональных механизмов, изложенная в настоящем документе для создания микробного терапевтического средства, способствует увеличению пула бактериальных штаммов по сравнению с пулом от одного донора для обеспечения отбора оптимальных бактериальных изолятов для индукции каждого интересующего механизма у субъекта, которому вводят такое терапевтическое средство. Таким образом, данный процесс отбора от нескольких доноров имеет преимущество перед известными подходами, которые направлены на воссоздание синтетической версии стула одного донора.

[00229] В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция или микробная смесь содержит множество бактериальных изолятов, выделенных или очищенных из образца стула или образцов стула только одного донора-человека.

[00230] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) содержит один или более бактериальных изолятов, способных приживляться в ЖК тракте субъекта после введения композиции субъекту. В контексте данного документа «приживляющийся» или «приживление» означает стабильное наличие клеток бактериального штамма или

бактериального изолята в кишечном тракте субъекта с течением времени (например, после введения бактериального штамма или изолята в кишечный тракт субъекта посредством введения композиции, описанной в данном документе, например пероральным или ректальным путями). Как правило, приживление бактериального изолята, введенного в кишечник пациента (например, при пероральном и/или ректальном введении), измеряют в продольном направлении или во времени, сравнивая содержание бактериального изолята в образцах фекалий субъекта до и после введения бактериального изолята субъекту. В одном варианте осуществления бактериальный изолят, введенный в кишечник субъекта, отсутствовал до введения. В другом варианте осуществления бактериальный изолят, введенный в кишечник субъекта, присутствовал в кишечнике до введения, но его содержание увеличилось после введения. В определенных вариантах осуществления приживление трансплантата определяют посредством выявления увеличения содержания бактериального штамма, вводимого в кишечник субъекта через по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере на 9 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 11 дней, по меньшей мере 12 дней, по меньшей мере 13 дней, по меньшей мере 14, дней, по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев или более 6 месяцев после введения бактериального штамма субъекту.

[00231] В вариантах осуществления приживление бактериального изолята в кишечнике субъекта происходит, если бактериальный изолят вводят субъекту в пороговой дозе или в более высокой дозе. В вариантах осуществления приживление бактериального изолята в кишечнике субъекта не происходит, или происходит с относительной неэффективностью (например, среди пациентов), если бактериальный изолят вводят субъекту в дозе ниже пороговой. Например, приживление бактериального изолята в кишечнике субъекта может происходить, если бактериальный изолят вводят субъекту (например, перорально или ректально в фармацевтической композиции, описанной в данном документе) в дозе по меньшей мере 10^6 клеток, по меньшей мере 10^7 клеток, по меньшей мере 10^8 клеток, по меньшей мере 10^9 клеток, по меньшей мере 10^{10} клеток, по меньшей мере 10^{11} клеток или по меньшей мере 10^{12} клеток.

[00232] В вариантах осуществления приживление бактериального изолята в

кишечнике субъекта происходит, если бактериальный изолят вводят субъекту в пороговой дозе или в более низкой дозе. В вариантах осуществления приживление бактериального изолята в кишечнике субъекта не происходит, или происходит с относительной неэффективностью (например, среди пациентов), если бактериальный изолят вводят субъекту в дозе выше пороговой. Например, приживление бактериального изолята в кишечнике субъекта может происходить, если бактериальный изолят вводят субъекту (например, перорально или ректально в фармацевтической композиции, описанной в данном документе) в дозе не более 10^8 клеток, не более 10^9 клеток, не более 10^{10} клеток, не более 10^{11} клеток или не более 10^{12} клеток.

[00233] В вариантах осуществления доза одного или более бактериальных изолятов для пациента, нуждающегося в этом, может зависеть от порога приживления бактериального изолята.

[00234] В вариантах осуществления бактериальный изолят в фармацевтической композиции, введенной субъекту, приживляется в двенадцатиперстной кишке субъекта. В вариантах осуществления бактериальный изолят в фармацевтической композиции, введенной субъекту, приживляется в тощей кишке субъекта. В вариантах осуществления бактериальный изолят в фармацевтической композиции, введенной субъекту, приживляется в подвздошной кишке субъекта. В вариантах осуществления бактериальный изолят в фармацевтической композиции, введенной субъекту, приживляется в толстой кишке субъекта.

[00235] В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (например, микробные смеси) включают один или более бактериальных изолятов, которые взаимодействуют, в том числе синергически, оказывая ингибирующее действие на рост и/или выживание патогенных бактерий, присутствующих в кишечнике субъекта, которому вводят композицию. Например, один или более бактериальных изолятов может оказывать цитотоксическое или цитостатическое действие на патогенную бактерию. В различных вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов оказывают ингибирующее действие на патогенную бактерию, находящуюся в желудочно-кишечном тракте пациента или попадающую в него. В различных вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов увеличивают рост по меньшей мере одного типа бактерий, который не обнаруживался в ЖК тракте пациента до введения.

[00236] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь) включает один или более выделенных или очищенных бактериальных штаммов, которые взаимодействуют

синергически, оказывая ингибирующее действие на рост или выживание патогенной бактерии (например, посредством цитотоксического и/или цитостатического действия). Иллюстративные патогенные бактерии, на которые может повлиять введение одного или более бактериальных изолятов, описанных в настоящем документе, включают C. difficile, Salmonella sp., энтеропатогенные E. coli, бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, такие как Klebsiella и E. coli, устойчивые к карбапенемам Enterobacteriaceae (CRE), устойчивые к бета-лактамам расширенного спектра Enterococci (ESBL) и устойчивые к ванкомицину Enterococci (VRE). Другие иллюстративные бактерии включают Yersinia, Vibrio, Treponema, Streptococcus, Staphylococcus, Shigella, Salmonella, Rickettsia, Orientia, Pseudomonas, Neisseria, Mycoplasma, Mycobacterium, Listeria, Leptospira, Legiодинlla, Klebsiella, Helicobacter, Haemophilus, Francisella, Escherichia, Ehrlichia, Enterococcus, Coxiella, Corynebacterium, Clostridium, Chlamydia, Chlamydophila, Campylobacter, Burkholderia, Brucella, Borrelia, Bordetella, Bifidobacterium, Bacillus, бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, устойчивые к бета-лактамам расширенного спектра Enterococci (ESBL), устойчивые к карбапенемам Enterobacteriaceae (CRE) и устойчивые к ванкомицину Enterococci (VRE). Иллюстративные патогенные бактерии включают Aeromonas hydrophila, Campylobacter fetus, Plesiomonas shigelloides, Bacillus cereus, Campylobacter jejuni, Clostridium botulinum, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, энтероагрегативные Escherichia coli, энтерогеморрагические Escherichia coli, энтероинвазивные Escherichia coli, энтеротоксигенные Escherichia coli (например, без ограничения, LT и/или ST), Escherichia coli 0157:H7, Helicobacter pylori, Klebsiellia pneumonia, Lysteria monocytogenes, Plesiomonas shigelloides, Salmonella sp., Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Shigella sp., Staphylococcus sp., Staphylococcus aureus, устойчивые к ванкомицину enterococcus sp., Vibrio sp., Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus и Yersinia enterocolitica.

[00237] В некоторых вариантах осуществления бактериальный изолят представляет собой непатогенный бактериальный штамм. В вариантах осуществления непатогенный бактериальный штамм содержит геном, не включающий гены или их экспрессию, которые вызывают вирулентность и/или токсичность. Например, в некоторых вариантах осуществления микробная смесь, содержащая два или более бактериальных изолятов, по существу не содержит организмы или единицы (например, по существу не содержит патогенные бактерии), способные вызывать заболевание или расстройство у субъекта, которому вводят микробную смесь.

[00238] В вариантах осуществления микробная смесь не включает бактериальные клетки, отличные от одного или более бактериальных изолятов, введенных

в микробную смесь в ходе процесса производства. Например, микробная смесь может не содержать конкретных видов бактерий, культивированных или некультивированных, в том числе Bacteroides, Bifidobacterium, Desulfomonas, Clostridium, Escherichia coli, Eubacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Monilia, Peptostreptococcus, Propionibacterium или Ruminococcus.

[00239] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть получен из лабораторного материала или банка бактериальных клеток бактериального штамма, изначально полученного из образца стула здорового донора-человека. Например, фекальную микробиоту (например, очищенную от образца стула с использованием способов, описанных в данном документе) можно применять в качестве источника бактериального изолята, введенного в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе. В определенных вариантах осуществления всю или часть фекальной микробиоты образца стула культивируют на плотной среде субстрата и один или более бактериальных изолятов идентифицируют как одиночные колонии. В других вариантах осуществления вся или часть фекальной микробиоты может быть инокулирована в жидкую культуру для получения смешанной бактериальной культуры, которую затем серийно разбавляют для получения культуры, содержащей одну клетку бактериального изолята. В вариантах осуществления идентифицированный бактериальный изолят затем можно культивировать (например, в твердой или жидкой среде) с использованием известных методик и размножать. Способы выделения, очистки и/или культивирования бактериальных штаммов описаны в Sadowsky et al., WO 2012/122478 и описаны в Borody et al., WO 2012/016287, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

Некультивированная фекальная микробиота или препараты некультивированных фекальных бактерий

[00240] В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий. Например, некультивированная фекальная микробиота может содержать по существу полную фекальную микробиоту (например, очищенную от образца здорового донора-человека).

[00241] В вариантах осуществления получение фекальной микробиоты, применяемый в данном документе, или производство препарата некультивированных фекальных бактерий включает обработку, выбранную из группы, состоящей из обработки этанолом, обработки моющим средством, обработки нагреванием, облучения и обработки ультразвуком. В другом аспекте получение фекальной микробиоты или производство

препарата некультивированных фекальных бактерий, применяемых в данном документе, не включают обработку, выбранную из группы, состоящей из обработки этанолом, обработки моющим средством, обработки нагреванием, облучения и обработки ультразвуком. В одном аспекте получение фекальной микробиоты или производство препарата некультивированных фекальных бактерий, применяемых в данном документе, включают стадию разделения, выбранную из группы, состоящей из градиентов плотности, фильтрации (например, через сита, нейлоновую сетку) и хроматографии. В другом аспекте получение фекальной микробиоты или производство препарата некультивированных фекальных бактерий, применяемых в данном документе, не включают стадию разделения, выбранную из группы, состоящей из градиентов плотности, фильтрации (например, через сита, нейлоновую сетку) и хроматографии. В другом аспекте фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий, применяемых в данном документе, содержат полную фекальную микробиоту донора. В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, которые по существу не содержат эукариотические клетки.

[00242] В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, также дополненные, обогащенные или усиленные одним или более бактериальными изолятами, описанными в настоящем документе. В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота обогащена бактериальным изолятом, представленным в таблице 1. В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий, дополнен непатогенной бактерией (или с ослабленной патогенностью) Clostridium, Collinsella, Dorea, Ruminococcus, Coprococcus, Prevotella, Veillonella, Bacteroides, Baccillus или их комбинацией. В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, также дополненные, обогащенные или усиленные видами Veillonellaceae, Firmicutes, Gammaproteobacteria, Bacteroidetes или их комбинацией. В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, также обогащенный спорами фекальных бактерий. В одном аспекте споры фекальных бактерий представляют собой споры Clostridium, споры Bacillus или и те, и другие.

[00243] В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, полученные от субъекта, выбранного из группы, состоящей из человека, крупного рогатого скота, телят молочной породы, жвачных животных, овец и коз или оленьих. В другом аспекте фармацевтическую композицию можно вводить субъекту, выбранному из группы, состоящей из человека, крупного рогатого скота, телят молочной породы, жвачных животных, овец и коз или оленьих. В одном аспекте фармацевтическая композиция по существу или практически не имеет запаха.

[00244] В одном аспекте фармацевтическая композиция, представленная или введенная в соответствии с настоящим изобретением, содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, имеющие индекс разнообразия Шеннона больший или равный 0,3, больший или равный 0,4, больший или равный 0,5, больший или равный 0,6, больший или равный 0,7, больший или равный 0,8, больший или равный 0,9, больший или равный 1.0, больший или равный 1,1, больший или равный 1,2, больший или равный 1,3, больший или равный 1,4, больший или равный 1,5, больший или равный 1,6, больший или равный 1,7, больший или равный 1,8, больший или равный 1,9, больший или равный 2,0, больший или равный 2,1, больший или равный 2,2, больший или равный 2,3, больший или равный 2,4, больший или равный 2,5, больший или равный 3,0, больший или равный 3,1, больший или равный 3,2, больший или равный 3,3, больший или равный 3,4, больший или равный 3,5, больший или равный 3,6, больший или равный 3,7, больший или равный 3,8, больший или равный 3,9, больший или равный 4,0, больший или равный 4,1, больший или равный 4,2, больший или равный 4,3, больший или равный 4,4, больший или равный 4,5 или больший или равный 5,0. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит фекальную микробиоту, имеющую индекс разнообразия Шеннона от 0,1 до 3,0, от 0,1 до 2.5, от 0,1 до 2,4, от 0,1 до 2,3, от 0,1 до 2,2, от 0,1 до 2,1, от 0,1 до 2,0, от 0,4 до 2,5, от 0,4 до 3,0, от 0,5 до 5,0, от 0,7 до 5,0, от 0,9 до 5,0, от 1,1 до 5,0, от 1,3 до 5,0, от 1,5 до 5,0, от 1,7 до 5,0, от 1,9 до 5,0, от 2,1 до 5,0, от 2,3 до 5,0, от 2,5 до 5,0, от 2,7 до 5,0, от 2,9 до 5,0, от 3,1 до 5,0, от 3,3 до 5,0, от 3,5 до 5,0, от 3,7 до 5,0, от 31,9 до 5,0 или от 4,1 до 5,0. В одном аспекте индекс разнообразия Шеннона рассчитывается на уровне таксономического типа. В одном аспекте индекс разнообразия Шеннона рассчитывается на уровне семейства. В одном аспекте индекс разнообразия Шеннона рассчитан на уровне рода. В другом аспекте индекс разнообразия Шеннона рассчитан на уровне вида. В дополнительном аспекте фармацевтическая композиция содержит препарат микрофлоры в пропорциональном содержании, напоминающем нормальную фекальную микрофлору здорового человека.

[00245] В дополнительном аспекте фармацевтическая композиция содержит фекальные бактерии по меньшей мере из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 различных семейств. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит фекальные бактерии по меньшей мере из 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 различных семейств. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит фекальные бактерии по меньшей мере из 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 различных семейств. В дополнительном аспекте фармацевтическая композиция содержит фекальные бактерии по меньшей мере из 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 различных семейств. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит фекальные бактерии по меньшей мере из 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 различных семейств. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит фекальные бактерии из от 1 до 10, от 10 до 20, от 20 до 30, от 30 до 40, от 40 до 50 различных семейств. В одном аспекте фармацевтическая композиция, представленная или введенная в соответствии с настоящим изобретением, содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, содержащие не более 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10% массы неживого материала/массы биологического материала. В другом аспекте фармацевтическая композиция, представленная или введенная в соответствии с настоящим изобретением, содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий, содержащие не более 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% массы неживого материала/массы биологического материала. В другом аспекте фармацевтическая композиция, представленная или введенная в соответствии с настоящим изобретением, содержит, состоит из или по существу состоит из частиц неживого материала и/или частиц биологического материала фекального образца, который проходит через сито, колонку или подобное фильтровальное устройство, с ситом, фильтром для исключения частиц или фильтром для твердых частиц размером 2,0 мм, 1,0 мм, 0,5 мм, 0,33 мм, 0,25 мм, 0,212 мм, 0,180 мм, 0,150 мм, 0,125 мм, 0,106 мм, 0,090 мм, 0,075 мм, 0,063 мм, 0,053 мм, 0,045 мм, 0,038 мм, 0,032 мм, 0,025 мм, 0,020 мм, 0,01 мм или 0,002 мм. «Неживой материал» не включает вспомогательное средство, например, фармацевтически неактивное вещество, например, криопротектор, добавленные в переработанный фекальный материал. «Биологический материал» относится к живому материалу в фекальном материале, и включает микробы, содержащие прокариотические клетки, например бактерии и архебактерии (например, живые прокариотические клетки и споры, которые могут образовывать споры, превращаясь в живые прокариотические клетки), эукариотические клетки, такие как простейшие и

грибки, и вирусы. В одном варианте осуществления «биологический материал» относится к живому материалу, например микробам, эукариотическим клеткам и вирусам, которые присутствуют в толстой кишке нормального здорового человека. В одном аспекте фармацевтическая композиция, представленная или введенная в соответствии с настоящим изобретением, содержит экстракт стула человека, причем композиции по существу не имеют запаха. В одном аспекте фармацевтическая композиция, представленная или введенная в соответствии с настоящим изобретением, содержит фекальный материал или препарат фекальной микрофлоры в лиофилизированной, неочищенной, полуочищенной или очищенной композиции.

[00246] В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий в фармацевтической композиции содержит высокопереработанную или очищенную фекальную микрофлору, например, которая по существу не содержит не относящийся к микрофлоре фекальный материал. В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий могут быть дополнительно обработаны, например подвергнуты микрофильтрации, до, после или до и после прохождения через сито. В другом аспекте высокоочищенный продукт фекальной микробиоты подвергают ультрафильтрации для удаления крупных молекул, но сохраняя при этом лечебную микрофлору, например бактерии.

[00247] В другом аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий в фармацевтической композиции, применяемой в данном документе, содержит или по сути состоит из по существу выделенной или очищенной фекальной микрофлоры или полной (или по существу полной) микробиоты, которая представляет собой (или содержит) изолят фекальной микрофлоры, который является по меньшей мере на около 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9% выделенным или очищенным, или который содержит не более чем около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1,0% или более не относящегося к фекальной микрофлоре материала; или по существу выделенной, очищенной или по существу полной микробиоты, описанной у Sadowsky et al., WO 2012/122478 A1, или описанной у Borody et al., WO 2012/016287 A2.

[00248] В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий в фармацевтической композиции содержит по существу полную или неотобранную фекальную микробиоту донора. В другом аспекте фекальная микробиота в фармацевтической композиции не содержит резистентной к антибиотикам популяции. В другом аспекте фармацевтическая

композиция содержит некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий и в значительной степени не содержит посторонних веществ (например, неживую материю, включая бесклеточное вещество, такое как остаточные волокна, ДНК, РНК, материал вирусной оболочки, нежизнеспособный материал; и живую материю, такую как эукариотические клетки донора фекальной массы).

[00249] В одном аспекте некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий в фармацевтической композиции, применяемым в данном документе, получают из проверенного на заболевания стула донора-человека. В одном аспекте образец стула не включает резистентную к антибиотикам популяцию. Например, фекальная композиция может содержать препарат жизнеспособной микрофлоры, который может по пропорциональному содержанию напоминать нормальную фекальную микрофлору здорового человека, которая не включает популяции, резистентные к антибиотикам. Подходящие микроорганизмы в микрофлоре могут быть выбраны из следующих: Bacteroides, Eubacterium, Fusobacterium, Propionibacterium, Lactobacillus, Ruminococcus, Escherichia coli, Gemmiger, Clostridium, Desulfomonas, Peptostreptococcus, Bifidobacterium, Collinsella, Coprococcus, Dorea и Ruminococcus.

[00250] В одном аспекте фармацевтическая композиция, применяемая в лечении, раскрытом в данном документе, содержит стерильный фекальный фильтрат или бесклеточный фекальный фильтрат. В одном аспекте стерильный фекальный фильтрат получен от донора стула. В другом аспекте стерильный фекальный фильтрат походит от культивированных микроорганизмов. В другом аспекте стерильный фекальный фильтрат содержит бесклеточный недисперсный фекальный компонент. В одном аспекте стерильный фекальный фильтрат получен, как описано в WO2014/078911, опубликованной 30 мая 2014 г. В другом аспекте стерильный фекальный фильтрат получен, как описано в Ott et al., Gastroenterology 152:799-911(2017).

[00251] В одном аспекте фекальный фильтрат содержит секретируемые, экскретируемые или другие жидкие компоненты или микробиоту, например биологически активные молекулы (БАМ), которые могут представлять собой антибиотики или противовоспалительные средства, и сохраняются, удерживаются или восстанавливаются в экстракте микрофлоры.

[00252] В одном аспекте иллюстративная фармацевтическая композиция, содержащая фекальный фильтрат, содержит исходный материал от донора из пула определенных доноров, причем данный донор вносит дает стул, который центрифугируют,

а затем фильтруют с очень высокой степенью фильтрации с использованием например, либо металлического сита или фильтров Millipore или эквивалентных фильтров, чтобы в конечном итоге оставить только клетки бактериального происхождения, например зачастую диаметром менее около 5 микрометров. После первоначального центрифугирования твердый материал можно отделить от жидкости, а затем твердое вещество фильтруют через фильтры с постепенно уменьшающимся размером и тангенциальных фильтрах, например, с использованием фильтрации Millipore и, необязательно, также с использованием наномембранной фильтрации. Фильтрацию также можно осуществлять с использованием сит, как описано в WO 2012/122478, но дополнительно применяя сита с размером ячеек менее 0,0120 мм, вплоть до около 0,0110 мм, что в конечном итоге приводит к наличию только бактериальных клеток.

[00253] Супернатант, отделенный во время центрифугирования, можно постепенно фильтровать в системе фильтрации, например, в системе фильтрации Millipore или в эквивалентных системах, с получением жидкости, которую мелкодисперсно фильтруют через фильтр с размером пор около 0,22 микрона. Это позволяет удалить все твердые частицы, включая всю живую материю, включая бактерии и вирусы. После этого продукт стерилен, но цель состоит в том, чтобы удалить бактерии, но сохранить продукты их выделения, особенно противомикробные бактериоцины, бактериальные цитокиноподобные продукты и все сопутствующие биологически активные молекулы (БАМ), включая: турицин (который секретируется бациллами в стуле доноров), бактериоцины (включая колицин, троудуликсин или путаиндицин, микроцин или субтилозин А), ланбиотики (включая низин, субтилин, эпидермин, мутацин, мерсацидин, актагардин, циннамицин), лактицины и другие противомикробные или противовоспалительные соединения.

[00254] В одном аспекте фармацевтическая композиция, применяемая в данном документе, содержит восстановленную фекальную микрофлору, по существу состоящую из комбинации очищенной фекальной микробиоты и бесклеточного фекального фильтрата. В другом аспекте фармацевтическая композиция, применяемая в данном документе, содержит очищенную фекальную микробиоту, дополненную одним или более бесклеточными недисперсными фекальными компонентами. В одном аспекте фармацевтическая композиция, применяемая в данном документе, содержит один или более бесклеточных недисперсных фекальных компонентов. В одном аспекте один или более бесклеточных недисперсных фекальных компонентов содержат синтетические молекулы, биологически активные молекулы, продуцированные фекальным микроорганизмом, или и те, и другие. В другом аспекте один или более бесклеточных

недисперсных фекальных компонентов содержат биологически активные белки или пептиды, питательные микроэлементы, жиры, сахара, углеводы с низким молекулярным весом, следовые элементы, минеральные соли, золу, слизь, аминокислоты, питательные вещества, витамины, минеральные вещества или любую их комбинацию. В одном аспекте один или более бесклеточных недисперсных фекальных компонентов содержат одну или более биологически активных молекул, выбранных из группы, состоящей из бактериоцина, ланбиотика и лактицина. В другом аспекте один или более бесклеточных недисперсных фекальных компонентов содержат один или более бактериоцинов, выбранных из группы, состоящей из колицина, троудуликсина, путаиндицина, микроцина и субтилозина А. В одном аспекте один или более бесклеточных недисперсных фекальных компонентов содержат один или более ланбиотиков, выбранных из группы, состоящей из турицина, низина, субтилина, эпидермина, мутацина, мерсацидина, актагардина и циннамицина. В другом аспекте один или более бесклеточных недисперсных фекальных компонентов содержат антиспоровое соединение, противомикробное соединение, противовоспалительное соединение или любые их комбинации. В дополнительном аспекте один или более бесклеточных недисперсных фекальных компонентов содержат интерлейкин, цитокин, лейкотриен, эйкозаноид или любую их комбинацию.

[00255] В другом аспекте способ лечения, представленный в данном документе, включает применение как фекальных бактериальных клеток, например частичное или полное представление микробиоты ЖК тракта человека, так и выделенный, обработанный, отфильтрованный, концентрированный, восстановленный и/или искусственный жидкий компонент (например, фекальный фильтрат) микрофлоры (микробиоты), который содержит, помимо прочих ингредиентов, бактериальные секреторные продукты, такие как например, бактериоцины (белковые токсины, продуцируемые бактериями, включающие колицин, троудуликсин или путаиндицин, микроцин или субтилозин А), ланбиотики (класс пептидных антибиотиков, которые содержат характерный полициклический тиоэфир аминокислоты лантионина или метиллантионина и ненасыщенные аминокислоты дегидроаланин и 2-аминоизомасляную кислоту; которые включают турицин (который секретируется бациллами в образцах стула донора), низин, субтилин, эпидермин, мутацин, мерсацидин, актагардин, циннамицин), лактицин (семейство порообразующих пептидных токсинов) и другие противомикробные или противовоспалительные соединения и/или дополнительные биологически активные молекулы (БАМ), продуцируемые бактериями или другими микроорганизмами микробиоты, и/или которые находятся в «жидком компоненте» микробиоты.

[00256] В одном аспекте фармацевтическую композицию на основе

фекальных бактерий применяют одновременно с фармацевтической композицией на основе фекального бесклеточного фильтрата. В другом аспекте пациента лечат первой фармацевтической композицией на основе фекального бесклеточного фильтрата перед введением второй фармацевтической композиции на основе фекальных бактерий или наоборот. В дополнительном аспекте способ лечения включает три стадии: во-первых, предварительную обработку антибиотиками для неселективного удаления инфекционного(-ых) патогена(-ов); во-вторых, стадию лечения на основе фекального бесклеточного фильтрата для дальнейшего подавления выбранного(-ых) инфекционного(-ых) патогена(-ов); и в-третьих, обеспечение пациента фекальными фармацевтическими композициями на основе бактерий для восстановления функционального кишечного микробиома.

[00257] В одном аспекте способ лечения приводит к излечению, уменьшению симптомов или процентному уменьшению симптомов расстройства, связанного с дисбиозом кишечника. Замена микрофлоры может быть настолько «практически полной», насколько это возможно, и микрофлору заменяют жизнеспособными организмами, которые вытеснят любую оставшуюся исходную микрофлору. Как правило, замена кишечной микрофлоры включает введение ряда предварительно определенной микрофлоры в желудочно-кишечную систему, и, таким образом, в предпочтительной форме способ лечения включает в себя существенное или полное замещение патогенной кишечной микрофлоры у пациентов, нуждающихся в таком лечении.

[00258] В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий для введения в фармацевтическую композицию содержит непатогенные споры одного или более, двух или более, трех или более, или четырех или более видов Clostridium, выбранных из группы, включающей Clostridium absonum, Clostridium argentinense, Clostridium baratii, Clostridium botulinum, Clostridium cadaveris, Clostridium carnis, Clostridium celatum, Clostridium chauvoei, Clostridium clostridioforme, Clostridium cochlearium, Clostridium fallax, Clostridium felsineum, Clostridium ghonii, Clostridium glycolicum, Clostridium haemolyticum, Clostridium hastiforme, Clostridium histolyticum, Clostridium indolis, Clostridium irregulare, Clostridium limosum, Clostridium malenominatum, Clostridium novyi, Clostridium oroticum, Clostridium paraputrificum, Clostridium perfringens, Clostridium piliforme, Clostridium putrefaciens, Clostridium putrificum, Clostridium sardiniense, Clostridium sartagoforme, Clostridium scindens, Clostridium septicum, Clostridium sordellii, Clostridium sphenoides, Clostridium spiroforme, Clostridium sporogenes, Clostridium subterminale, Clostridium symbiosum, Clostridium tertium, Clostridium tetani, Clostridium welchii и Clostridium villosum.

[00259] В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий для введения в фармацевтическую композицию, содержит очищенный, выделенный или культивированный жизнеспособный непатогенный Clostridium и множество очищенных, выделенных или культивированных жизнеспособных непатогенных микроорганизмов из одного или более родов, выбранных из группы, состоящей из Collinsella, Coprococcus, Dorea, Eubacterium и Ruminococcus. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит множество очищенных, выделенных или культивированных жизнеспособных непатогенных микроорганизмов из одного или более родов, выбранных из группы, состоящей из Clostridium, Collinsella, Coprococcus, Dorea, Eubacterium и Ruminococcus.

[00260] В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий для введения в фармацевтическую композицию содержит два или более родов, выбранных из группы, состоящей из Collinsella, Coprococcus, Dorea, Eubacterium и Ruminococcus. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит два или более родов, выбранных из группы, состоящей из Coprococcus, Dorea, Eubacterium и Ruminococcus. В дополнительном аспекте фармацевтическая композиция содержит один или более, два или более, три или более, четыре или более, или пять или более видов, выбранных из группы, состоящей из Coprococcus catus, Coprococcus comes, Dorea longicatena, Eubacterium eligens, Eubacterium hadrum, Eubacterium hallii, Eubacterium rectale и Ruminococcus torques.

[00261] В одном аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий для введения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, содержит по меньшей мере около 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12} или 10^{13} КОЕ или общего количества клеток. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит не более около 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12}, 10^{13} или 10^{14} КОЕ или общего количества клеток.

[00262] В другом аспекте некультивированная фекальная микробиота или препарат некультивированных фекальных бактерий содержит по меньшей мере около 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12} или 10^{13} клеток или общего количества клеток. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит не более около 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12}, 10^{13} или 10^{14} клеток или общего количества клеток.

Экстракция и очистка бактерий из стула

[00263] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут содержать микробы, например бактерии, полученные из образца стула донора, например здорового донора-человека. В одном аспекте композиция вводит всю или часть

фекальной микробиоты образца стула. Например, композиция может вводить по существу полную фекальную микробиоту образца стула здорового донора-человека. В одном аспекте композиция вводит бактериальный изолят фекальной микробиоты, причем бактериальный изолят был очищен и/или культивирован из всей или части фекальной микробиоты. Экстракцию и/или очистку фекальной микробиоты из образца стула таким образом можно осуществлять для получения композиции, содержащей по меньшей мере одно из фекальной микробиоты (например, по существу полной фекальной микробиоты) или бактериального изолята.

[00264] В одном аспекте иллюстративная фекальная микробиота для применения в получении композиции, описанной в данном документе, содержит исходный материал от донора-человека. В другом аспекте иллюстративная фекальная микробиота содержит материал от одного или более здоровых доноров-людей. В дополнительном аспекте иллюстративная фекальная микробиота содержит исходный материал из пула известных определенных доноров. В другом аспекте донор представляет собой взрослого мужчину. В дополнительном аспекте донор представляет собой взрослую женщину. В еще дополнительном аспекте донор представляет собой мужчину-подростка. В другом аспекте донор представляет собой женщину-подростка. В другом аспекте донор представляет собой ребенка женского пола. В другом аспекте донор представляет собой ребенка мужского пола. В другом аспекте донор является здоровым. В одном аспекте донор-человек является ребенком младше около 18, 15, 12, 10, 8, 6, 4, 3, 2 или 1 года. В другом аспекте донор-человек представляет собой пожилого индивида. В дополнительном аспекте донор-человек является индивидом старше около 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 лет. В другом аспекте донор имеет возраст от 1 до 5, от 2 до 10, от 3 до 18, от 21 до 50, от 21 до 40, от 21 до 30, от 50 до 90, от 60 до 90, от 70 до 90, от 60 до 80 или от 65 до 75 лет. В одном аспекте донор представляет собой индивида младшего пожилого возраста (65-74 лет). В одном аспекте донор представляет собой индивида среднего пожилого возраста (75-84 лет). В одном аспекте донор представляет собой индивида пожилого возраста (старше 85 лет). В еще одном аспекте донор представляет собой тщательно обследованного, здорового, нейротипичного человека.

[00265] В одном аспекте тщательно обследованного донора подвергают изучению полной истории болезни и медицинскому осмотру. Доноров исключают, если у них есть риск заражения инфекционными агентами. Дополнительные критерии исключения включают следующее:

1. Известная вирусная инфекция гепатитом B, C или ВИЧ.
2. Известный контакт с ВИЧ или вирусным гепатитом в любое время.

3. Поведение с высоким риском, включая половые контакты за наркотики или деньги, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, более одного полового партнера за предшествующие 12 месяцев, любое употребление внутривенных наркотиков или интраназальное употребление кокаина в прошлом, наличие в анамнезе лишения свободы.

4. Нанесение татуировок или пирсинг тела в течение предыдущих 12 месяцев.

5. Путешествия в регионы мира, где риск диареи путешественников выше, чем в США.

6. Имеющееся инфекционное заболевание, например вирусная инфекция верхних дыхательных путей.

7. Синдром раздраженного кишечника в анамнезе. Конкретные симптомы могут включать частые спазмы в животе, чрезмерное газообразование, метеоризм, вздутие живота, императивные позывы к дефекации, диарею, запор.

8. Воспалительное заболевание кишечника в анамнезе, например болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит.

9. Хроническая диарея.

10. Хронические запоры или использование слабительных средств.

11. Злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта или известный полипоз толстой кишки в анамнезе.

12. Любая полостная хирургия, например обходной желудочный анастомоз, резекция кишечника, аппендэктомия, холецистэктомия и т. д. в анамнезе.

13. Применение пробиотиков или любых других безрецептурных средств, используемых потенциальным донором для регулирования пищеварения. Разрешены йогуртовые и кефирные продукты, если их принимать только в пищу, а не в качестве пищевых добавок.

14. Антибиотики по любому показанию в течение предшествующих 6 месяцев.

15. Любые назначенные иммунодепрессанты или противоопухолевые препараты.

16. Метаболический синдром, установленный или развивающийся. Критерии, используемые для определения в данном документе, являются более строгими, чем любые установленные критерии. К ним относятся повышенное артериальное давление в анамнезе, диабет в анамнезе или непереносимость глюкозы.

17. Известные системные аутоиммунные заболевания, например заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз.

18. Известные атопические заболевания, включая астму или экзему.

19. Хронические болевые синдромы, включая фибромиалгию, синдром хронической усталости.

20. Постоянное (даже периодическое) применение любых назначенных лекарств, включая ингаляторы или кремы и мази для местного применения.

21. Неврологические, связанные с нейрологическим развитием и нейродегенеративные расстройства, включая аутизм, болезнь Паркинсона.

22. Общие показатели. Индекс массы тела более 26 кг/м2, центральный тип ожирения, определяемый соотношением талии и бедер > 0,85 (мужчины) и > 0,80 (женщины).

23. Артериальное давление > 135 мм рт. ст. систолическое и > 85 мм рт. ст. диастолическое.

24. Кожа — наличие сыпи, татуировок или пирсинга, сделанных в течение года, или желтуха.

25. Увеличенные лимфатические узлы.

26. Хрипы при аускультации.

27. Гепатомегалия или характерные признаки заболевания печени.

28. Опухшие или чувствительные суставы. Мышечная слабость.

29. Патология при неврологическом обследовании.

30. Положительная проба на Clostridium difficile токсин B в стуле, полученная посредством ПЦР.

31. Положительные посевы на любой из обычных патогенов, включая Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, E. coli 0157:H7.

32. Исследование на аномальные яйцеклетки и паразитов.

33. Положительные антигены Giardia, Cryptosporidium или Helicobacter pylori.

34. Положительный скрининг на любые вирусные заболевания, включая ВИЧ 1 и 2, IgM на вирусный гепатит A, антитела (Ab) на поверхностный антиген гепатита и коровый белок.

35. Патологический RPR (скрининг на сифилис).

36. Любые нарушения функциональных проб печени, включая щелочную фосфатазу, аспартатаминотрансаминазу, аланинаминотрансферазу.

37. Повышенный уровень триглицеридов в сыворотке > 150 мг/дл.

38. Холестерин ЛПВП < 40 мг/дл (мужчины) и < 50 мг/дл (женщины)

39. Высокочувствительный СРБ > 2,4 мг/л

40. Повышенный уровень глюкозы в плазме натощак (> 100 мг/дл)

[00266] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов

включает лиофилизированные бактерии. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов не включает Escherichia coli. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления, раскрытая в данном документе, не является образцом стула или его минимально обработанной версией.

[00267] В одном аспекте в данном документе представлен способ получения фекальной микрофлоры (например, полной (или по существу полной) микробиоты), включающий в начале сбор от одного или более здоровых (например, прошедших обследование) доноров. В одном аспекте свежий стул транспортируется через устройство для сбора стула, которое может обеспечивать или содержит подходящий бескислородный (или по существу бескислородный) соответствующий контейнер. В одном аспекте контейнер может иметь бескислородную конструкцию, например, посредством включения в контейнер встроенного или пристегивающегося механизма для поглощения кислорода, например, гранул для поглощения кислорода, как описано например, патенте США № 7541091. В другом аспекте сам контейнер изготовлен из материала, поглощающего кислород, например поглощающего кислород железа, например описанного у O2BLOCK™, или эквивалентов, в которых используется очищенная и модифицированная слоистая глина в качестве повышающего производительность носителя поглощающего кислород железа; активное железо диспергировано непосредственно в полимере. В одном аспекте поглощающие кислород полимеры применяют для получения самого контейнера или для покрытия контейнера или в виде добавляемых гранул; например, как описано в публикации заявки на патент США 20110045222, описывающей смеси полимеров, содержащие один или более ненасыщенных олефиновых гомополимеров или сополимеров; один или более полиамидных гомополимеров или сополимеров; один или более гомополимеров или сополимеров полиэтилентерефталата; которые проявляют активность поглощения кислорода. В одном аспекте поглощающие кислород полимеры применяют для изготовления самого контейнера или для покрытия контейнера или в виде добавляемых гранул; например, как описано в публикации заявки на патент США 20110008554, описывающей композиции, содержащие полиэфир, сополисложныйэфирэфир и катализатор окисления, причем сополисложныйэфирэфир включает полиэфирный сегмент, включающий поли(тетраметилен-со-алкиленовый эфир). В одном аспекте поглощающие кислород полимеры применяют для изготовления самого контейнера или для покрытия контейнера или в виде добавляемых гранул; например, как описано в публикации заявки на патент США 201000255231, описывающей диспергированные частицы железа/соли в полимерной матрице и поглощающую кислород пленку с частицами, поглощающими кислород.

[00268] Альтернативно, в дополнение или вместо механизма поглощения кислорода, воздух в контейнере может быть заменен (полностью или по существу) азотом и/или другим инертным нереакционноспособным газом или газами. В одном аспекте контейнер имитирует (создает) частично, по существу или полностью анаэробную среду.

[00269] В одном аспекте стул (например, фекальный образец) хранят в эстетически приемлемом контейнере, который не протекает и не имеет запаха, но при этом поддерживает анаэробную среду. В одном аспекте контейнер является стерильным перед помещением в него фекальной микрофлоры.

[00270] В одном аспекте образец стула, представленный в данном документе, хранят при комнатной температуре в ходе большей части или всей его транспортировки и/или хранения, например в «хранилище образцов стула». Например, после доставки в «хранилище для обработки стула» его хранят при температуре окружающей среды, например при комнатной температуре. В одном аспекте к собранному и/или хранящемуся материалу добавляют стабилизаторы, такие как глицерин.

[00271] В одном аспекте стул проверяют на различные патогены, как отмечалось выше. В одном аспекте после очистки от инфекционных агентов образец стула гомогенизируют и фильтруют для удаления крупных частиц вещества. В одном аспекте стул разделяют на необходимые объемы, например, которые могут составлять от 5 куб. см до 3 или более литров. Например, в одном аспекте контейнер содержит 50 граммов (г) стула, который можно удерживать в соответствующем устойчивом к кислороду пластике, например в металлизированной полиэтилентерефталатной полиэфирной пленке или металлизированном MYLAR™.

[00272] В одном аспекте стул подвергают гомогенизации, например, посредством перемешивания, взбалтывания, вымешивания или встряхивания. В некоторых аспектах образец стула перед гомогенизацией разбавляют гомогенизирующим буфером. Буфер для гомогенизации может, например, содержать криопротектор (например, трегалозу), антиоксидант или восстанавливающее средство (например, цистеин) и буфер (например, 0,25X ФСБ с pH 7,4).

[00273] В одном аспекте для отделения небактериальных компонентов от фекальной микробиоты стул можно гомогенизировать и фильтровать от грубых твердых частиц. В одном аспекте затем микроскопические волокна/неживую материю отделяют от бактерии. Можно применять несколько способов, в том числе, например, периодическую фильтрацию с размерами фильтров, например, постепенно уменьшающимися до размера типичной бактерии.

[00274] В одном аспекте для выделения видов бактерий применяют

различные фильтры или методику, применяемую Williams в WO 2011/033310A1, в которой применяют методику грубой фильтрации через марлю.

[00275] В одном аспекте процедура фильтрации для фильтрации всего стула подходит для достижения наибольшей концентрации почти 100% бактерий. В одном аспекте процедура фильтрации представляет собой двухстадийную процедуру, в которой целесообразно применять глубинные фильтры из стекловолокна для первоначального осветления. В одном аспекте стул фильтруют при повышенном давлении. В одном аспекте может применяться комбинация или многослойная конфигурация с 30-микронным фильтром из PVDF. В одном аспекте данная многослойная процедура будет обеспечивать фильтрование продукта при повышенном давлении. Позже можно применять мембранное концентрирование в одном из аспектов в качестве еще одной стадии для уменьшения объема фильтрата. В одном аспекте его можно осуществлять перед лиофилизацией или распылительной сушкой под азотной атмосферой.

[00276] Альтернативные мембраны, которые можно применять для фильтрации, включают, помимо прочего, нейлоновые фильтры, фильтры из нитрата целлюлозы, фильтры из полиэфирсульфона (PES), фильтры из политетрафторэтилена (PTFE), фильтры TEFLON™, фильтры из смешанных сложных эфиров целлюлозы, поликарбонатные фильтры, полипропиленовые фильтры, поливинилхлоридные (ПВХ) фильтры или кварцевые фильтры. Различные их комбинации можно применять для достижения высокой чистоты бактерий с удалением твердых частиц и жидкости.

[00277] В одном аспекте субъекту, нуждающемуся в этом, вводят фармацевтическую композицию, содержащую фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий нескольких тщательно обследованных здоровых доноров. В одном аспекте субъекту вводят фармацевтическую композицию в течение периода дозирования, при котором первая доза включает по меньшей мере одну фармацевтическую композицию, содержащую фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий одного донора, и вторая доза фармацевтической композиции содержит фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий одного донора, отличного от донора для первой дозы. В другом аспекте первая доза содержит фармацевтическую композицию, содержащую фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий одного донора, а вторая доза содержит фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий пула доноров. Первая и вторая дозы не указывают на порядок введения субъекту, а скорее на то, что фекальную микробиоту или препараты некультивированных фекальных бактерий отдельных доноров можно

применять в несмешанном виде.

[00278] В другом аспекте в настоящем изобретении представлены способы лечения субъекта, нуждающегося в этом, с использованием капсул, содержащих фармацевтическую композицию, включающую фекальную микробиоту от одного донора. В другом аспекте капсула содержит фармацевтическую композицию, содержащую фекальную микробиоту от нескольких доноров. В одном аспекте субъекту вводят две или более таблеток, содержащих фекальную микробиоту от одного, но другого донора.

[00279] В одном аспекте в настоящем изобретении представлены способы лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение фармацевтической композиции перорально или посредством инфузий через колоноскоп, клизмы или через назоеюнальный зонд. В другом аспекте каждое введение включает фармацевтическую композицию, содержащую фекальную микробиоту от одного донора, подобною или отличную от предыдущего введения в период лечения. В другом аспекте период лечения включает введение первой дозы, включающей фармацевтическую композицию, содержащую фекальную микробиоту одного донора, и введение второй дозы, включающей фармацевтическую композицию, содержащую фекальную микробиоту нескольких доноров.

Фармацевтические композиции, составы и введение

[00280] В данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие один или более бактериальных изолятов (и/или дополнительные терапевтические средства, например, по существу полную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий) в различных составах. Любой фармацевтической композиции (и/или дополнительным терапевтическим средствам), описанным в данном документе, можно придавать форму таблеток, драже, пеллет, капсул, содержащих жидкости капсул, содержащих множество частиц капсул, порошков, растворов, эмульсий, капель, суппозиториев, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий, составов с отсроченным высвобождением, составов с замедленным высвобождением, составов с контролируемым высвобождением, или любую другую форму, подходящую для применения.

[00281] Составы, включающие фармацевтические композиции, могут быть удобно представлены в стандартных лекарственных формах. Например, лекарственные формы могут быть получены посредством способов, которые включают стадию объединения терапевтических средств с носителем, который представляет собой один или более вспомогательных ингредиентов. Например, составы готовят путем однородного и тщательного объединения терапевтического средства с жидким носителем, тонко

измельченным твердым носителем или с обоими, а затем, при необходимости, формования продукта в лекарственные формы необходимого состава (например влажного или сухого гранулирования, порошковых смесей и т. д. с последующим таблетированием с использованием прессования).

[00282] В другом аспекте фармацевтическая композиция может быть представлена вместе с фармацевтически приемлемым носителем. В контексте данного документа «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному растворителю, диспергирующему средству, вспомогательному веществу, адъюванту или другому материалу, который смешивают с живыми бактериями с целью обеспечения образования фармацевтической композиции, например лекарственной формы, подходящей для введения пациенту. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой жидкость (например, солевой раствор), гель или твердую форму разбавителей, адъюванта, вспомогательных веществ или устойчивого к кислоте инкапсулированного ингредиента. Подходящие разбавители и вспомогательные вещества включают физиологический раствор, декстрозу, глицерин, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлозу, карбонат магния и т. п. фармацевтической степени чистоты и их комбинацию. В другом аспекте фармацевтическая композиция может содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие средства, стабилизирующие или pH-буферные средства. В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит около 1%-5%, 5%-10%, 10%-15%, 15-20%, 20%-25%, 25-30%, 30-35%, 40-45%, 50%-55%, 1%-95%, 2%-95%, 5%-95%, 10%-95%, 15%-95%, 20%-95%, 25%-95%, 30%-95%, 35%-95%, 40%-95%, 45%-95%, 50%-95%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95%, 70%-95%, 45%-95%, 80%-95% или 85%-95% активного ингредиента. В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит около 2%-70%, 5%-60%, 10%-50%, 15%-40%, 20%-30%, 25%-60%, 30%-60%, или 35%-60% активного ингредиента.

[00283] В одном аспекте фармацевтическую композицию можно вводить в таблетки, жидкие лекарственные средства, болюсы, капсулы или предварительные смеси. Составление данных активных ингредиентов в такие лекарственные формы можно выполнять с использованием способов, хорошо известных в области получения фармацевтических препаратов. См., например, патент США № 4394377. Наполнение желатиновых капсул любой необходимой формой активных ингредиентов легко обеспечивает получение капсул. При необходимости данные материалы можно разбавлять инертным порошкообразным разбавителем, таким как сахар, крахмал, сухое молоко, очищенная кристаллическая целлюлоза и т. п., чтобы увеличить объем для удобства заполнения капсул.

[00284] В одном аспекте для получения твердых композиций, таких как таблетки, активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например обычными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, или другими фармацевтическими разбавителями, например водой, с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь композиции, описанной в данном документе. При упоминании этих предварительных составов композиций как гомогенных имеется в виду, что активный ингредиент равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем данную твердую композицию до придания ей лекарственной формы разделяют на стандартные лекарственные формы типа, описанного выше, содержащие необходимое количество активного ингредиента (например, по меньшей мере около 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12} или 10^{13} КОЕ). Фармацевтическая композиция, применяемая в данном документе, может быть ароматизированной.

[00285] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая один или более бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств), описанных в данном документе, составлена в виде композиции, предназначенной для режима введения, описанного в данном документе.

[00286] В различных вариантах осуществления введение фармацевтических композиций представляет собой любое одно из перорального, внутривенного, внутрибрюшинного и парентерального введения. Например, способы введения включают, без ограничения, пероральный, внутрибрюшинный, внутривенный, внутримышечный или ректальный. В различных вариантах осуществления введение фармацевтических композиций представляет собой пероральное, назогастральное, антеградное желудочно-кишечное, ретроградное желудочно-кишечное, эндоскопическое введение или введение посредством клизмы.

[00287] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, составлены в виде композиции, предназначенной для перорального введения. Композиции для пероральной доставки могут быть, например, в форме таблеток, леденцов, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, капсул с гранулами, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Композиции для перорального введения могут содержать один или более агентов, например, подсластители, такие как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизаторы, такие как мята перечная, масло

грушанки или вишня; красители; и консерванты для получения фармацевтически приятного на вкус препарата. Кроме того, если композиции представлены в форме таблеток или драже, они могут быть покрыты оболочкой для замедления распадения, чтобы обеспечить устойчивое действие в течение длительного периода времени. Селективно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное средство, также подходят для перорально вводимых композиций. В этих последних платформах жидкость из окружающей среды, окружающей капсулу, впитывается стимулирующим соединением, которое набухает, вытесняя агент или композицию агента через отверстие. Эти платформы доставки могут обеспечивать профиль доставки практически нулевого порядка в отличие от профилей с пиками для составов с немедленным высвобождением. Также может быть использован материал для замедления времени высвобождения, такой как моностеарат глицерина или стеарат глицерина. Пероральные композиции могут включать стандартные вспомогательные вещества, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, этакриловая кислота и ее производные полимеры, и карбонат магния. В одном варианте осуществления вспомогательные вещества являются фармацевтически чистыми. Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и другие, и их смеси.

[00288] В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены в виде твердых лекарственных форм, таких как таблетки, диспергируемые порошки, гранулы и капсулы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции составлены в виде капсулы. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции составлены в виде таблетки. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции составлены в виде капсулы в мягкой оболочке. В дополнительном варианте осуществления фармацевтические композиции составлены в виде желатиновой капсулы.

[00289] В одном аспекте фармацевтическая композиция представлена в форме: композиции для введения посредством клизмы, которую можно восстанавливать соответствующим разбавителем; капсул с энтеросолюбильным покрытием; микрокапсул с энтеросолюбильным покрытием; кислотостойкой таблетки; кислотоустойчивых капсул; кислотоустойчивых микрокапсул; порошка для восстановления с соответствующим разбавителем для назоэнтеральной инфузии или колоноскопической инфузии; порошка для разведения с соответствующим разбавителем, ароматизатором и средством,

подавляющим кислотность желудочного сока, для приема внутрь; порошок для разведения с едой или напитками; или пищевого продукта или пищевой добавки, содержащих покрытые энтеросолюбильной оболочкой и/или кислотоустойчивые микрокапсулы композиции, порошка, желе или жидкости.

[00290] В различных вариантах осуществления составы могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Как будет понятно специалисту в данной области, составы могут быть представлены в любой подходящей форме, соответствующей необходимому применению и способу введения.

[00291] В лекарственных формах, фармацевтические композиции, содержащие один или более бактериальных изолятов, описанных в данном документе, смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным средством или носителем, таким как цитрат натрия, дикальцийфосфат и т. д., и/или a) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, кремниевая кислота, микрокристаллическая целлюлоза и сахарная пудра и т. д., b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидин, сахароза, камедь, поливиниловый спирт, поливинилпирролидин, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (HPC) и гидроксиметилцеллюлоза и т. д., c) смачивателями, такими как глицерин и т. д., d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия, сшитые полимеры, такие как кросповидодин (сшитый поливинилпирролидин), кроскармеллоза натрия (сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия), натрия крахмалгликолят и т. д., e) замедлители растворения, такие как парафин и т. д., f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония и т. д., g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина и т. д., h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и т. д., и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, глицерилбегенат и т. д., и смесями таких вспомогательных средств. Специалисту в данной области будет понятно, что определенные вспомогательные вещества могут иметь две или более функций в пероральной лекарственной форме. В случае пероральной лекарственной формы, например капсулы или таблетки, лекарственная форма может также содержать буферные средства.

[00292] В вариантах осуществления фармацевтическая композицию, содержащую один или более бактериальных изолятов, объединяют с одним или более

фармацевтически приемлемыми криопротекторами, лиопротекторами, связующими веществами, разрыхлителями, вспомогательными веществами, наполнителями и/или консервантами, кислото-супрессивными веществами, антацидами, H2 антагонистами и ингибиторами протонного насоса, или их комбинациями.

[00293] В одном аспекте фармацевтическую композицию объединяют с другими адъювантами, такими как антациды для подавления инактивации бактерий в желудке (например, Mylanta, Mucaine, Gastrogel). В другом аспекте секрецию кислоты в желудке также можно фармакологически подавлять с помощью H2-антагонистов или ингибиторов протонного насоса. Примером H2-антагониста является ранитидин. Примером ингибитора протонного насоса является омепразол. В одном аспекте кислото-супрессивное вещество вводят перед введением или совместно с ведением фармацевтической композиции.

[00294] В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, дополнительно содержит кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист, ингибитор протонного насоса или их комбинацию. В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, по существу не содержит неживую материю. В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, по существу не содержит бесклеточного материала, выбранного из группы, включающей остаточные волокна, ДНК, материал вирусной оболочки и нежизнеспособный материал. В другом аспекте вводимая фармацевтическая композиция не включает кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист, ингибитор протонного насоса или их комбинацию. В еще дополнительном аспекте вводимая фармацевтическая композиция не включает кислото-супрессивное вещество. В другом аспекте вводимая фармацевтическая композиция не включает антацид. В другом аспекте вводимая фармацевтическая композиция не включает H2 антагонист. В другом аспекте вводимая фармацевтическая композиция не включает ингибитор протонного насоса. В другом аспекте вводимая фармацевтическая композиция не включает метоклопрамид.

[00295] В вариантах осуществления бактериальная смесь является сухой, например, если она включает лиофилизированные бактериальные клетки/споры или содержит сухие связующие вещества, наполнители и разрыхлители. Альтернативно, микробная смесь, содержащая бактериальные изоляты, является водной, например, если она содержит отличные от сухих связующие вещества, наполнители и разрыхлители.

[00296] В вариантах осуществления бактериальную смесь, описанную в данном документе, можно подвергать лиофилизации. В контексте данного документа

«лиофилизация» или «сушка вымораживанием» относится к способу сушки материала посредством первого его замораживания, а затем обеспечивая сублимацию льда в процессе замораживания в вакуумной среде. В данном документе представлен способ производства микробной смеси, при этом способ включает культивацию первого бактериального изолята в виде чистой культуры; культивацию второго бактериального изолята в виде чистой культуры; лиофилизацию первого бактериального изолята; лиофилизацию второго бактериального изолята; и объединение первого и второго лиофилизированных бактериальных изолятов в микробную смесь. В другом варианте осуществления в данном документе представлен способ производства микробной смеси, при этом способ включает культивацию первого бактериального изолята в виде чистой культуры; культивация второго бактериального изолята в виде чистой культуры; и объединение первого бактериального изолята со вторым бактериальным изолятом с образованием микробной смеси. Необязательно микробная смесь, содержащая первый и второй бактериальные изоляты, может быть лиофилизированной. Следовательно, необходимо понимать, что микробная смесь может быть лиофилизированной или нелиофилизированной, и что лиофилизированная микробная смесь может быть получена посредством лиофилизации бактериальных изолятов, которые образуют смесь до или после объединения бактериальных изолятов.

[00297] В одном аспекте бактериальная смесь содержит лиофилизированный состав, дополнительно содержащий восстанавливающее средство и/или антиоксидант. В определенных вариантах осуществления восстанавливающее средство содержит цистеин, выбранный из группы, включающей D-цистеин и L-цистеин. В другом аспекте цистеин представлен в концентрации по меньшей мере около 0,025%. В одном аспекте цистеин представлен в концентрации около 0,025%. В другом аспекте цистеин представлен в концентрации 0,025%. В другом аспекте другое восстанавливающее средство, отличное от цистеина, применяют вместо или в комбинации с цистеином. В одном аспекте другое восстанавливающее вещество выбрано из группы, включающей аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия, тиогликолевую кислоту, сульфит натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, метабисульфит калия, глутатион, метионин, тиоглицерин и альфа-токоферол.

[00298] В одном аспекте цистеин представлен в концентрации по меньшей мере около 0,005%, по меньшей мере около 0,01%, по меньшей мере около 0,015%, по меньшей мере около 0,02%, по меньшей мере около 0,025%, по меньшей мере около 0,03%, по меньшей мере около 0,035%, по меньшей мере около 0,04%, по меньшей мере около 0,045%, по меньшей мере около 0,05%, по меньшей мере около 0,055%, по меньшей

мере около 0,06%, по меньшей мере около 0,065%, по меньшей мере около 0,07%, по меньшей мере около 0,075%, по меньшей мере около 0,08%, по меньшей мере около 0,085%, по меньшей мере около 0,09%, по меньшей мере около 0,095%, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,12%, по меньшей мере около 0,14%, по меньшей мере около 0,16%, по меньшей мере около 0,18%, по меньшей мере около 0,2%, по меньшей мере около 0,25%, по меньшей мере около 0,3%, по меньшей мере около 0,4%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,6%, по меньшей мере около 0,7%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 0,9%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 12%, по меньшей мере около 14%, по меньшей мере около 16%, по меньшей мере около 18%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 22%, по меньшей мере около 24% или по меньшей мере около 26%.

[00299] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая один или более бактериальных изолятов, содержит криопротектор или смесь криопротекторов. В контексте данного документа «криопротектор» относится к веществу, которое добавляют к составу с целью защиты активного ингредиента в ходе замораживания. Например, криопротектор может содержать, по существу состоять из или состоять из полиэтиленгликоля, обезжиренного молока, эритрита, арабита, сорбита, глюкозы, фруктозы, аланина, глицина, пролина, сахарозы, лактозы, рибозы, трегалозы, диметилсульфоксида (DMSO) или эквивалента, глицерина, полиэтиленгликоля (PEG) или эквивалента, или аминокислоты (например, аланина, глицина, пролина). В вариантах осуществления настоящего раскрытия криопротектор может быть выбран из группы, состоящей из 5% сахарозы; 10% сахарозы; 10% обезжиренного молока; 10% трегалозы с 2,5% сахарозы; 5% трегалозы с 2,5% сахарозы; 5% маннита; 5% маннита с 0,1% полисорбата 80; 10% маннита; 10% маннита с 0,1% полисорбата 80; 5% трегалозы; 5% трегалозы с 0,1% полисорбата 80; 10% трегалозы и 10% трегалозы с 0,1% полисорбата 80.

[00300] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая один или более бактериальных изолятов, содержит лиопротектор. В контексте данного документа «лиопротектор» относится к веществу, которое добавляют в состав с целью защиты активного ингредиента в ходе стадии лиофилизации (также известной как сушка вымораживанием). В вариантах осуществления то же вещество или ту же комбинацию веществ применяют в качестве как криопротектора, так и лиопротектора. Иллюстративные лиопротекторы включают сахара, такие как сахароза или трегалоза; аминокислоту, такую как мононатрия глутамат или гистидин; метиламин, такой

как бетаин; лиотропную соль, такую как сульфат магния; полиол, такой как трехатомный или высшие сахарные спирты, например глицерин, эритрит, глицерол, арабит, ксилит, сорбит и маннит; пропиленгликоль; полиэтиленгликоль; полоксамеры; и их комбинацию. В вариантах осуществления лиопротектор представляет собой невосстанавливающий сахар, такой как трегалоза или сахароза. В вариантах осуществления криопротектор или лиопротектор по существу состоит из или состоит из одного или более веществ, указанных в данном разделе и разделе выше.

[00301] В вариантах осуществления криопротектор или лиопротектор содержит внутриклеточное вещество, например DMSO, глицерин или PEG, которое проникает внутрь клетки, предотвращая образование кристаллов льда, что может приводить к разрыву мембран. В вариантах осуществления криопротектор или лиопротектор содержит внеклеточное вещество, например сахарозу, трегалозу или декстрозу, которое не проникает в клеточную мембрану, но способствует улучшению осмотического дисбаланса, возникающего при замораживании.

[00302] В одном аспекте в настоящем раскрытии представлена фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизированный препарат фекального микроба, содержащий состав для лиофилизации, содержащий по меньшей мере около 12,5% трегалозы.

[00303] В вариантах осуществления лиофилизированный состав содержит трегалозу. В вариантах осуществления лиофилизированный состав содержит от 2% до 30%, от 3% до 25%, от 4% до 20%, от 5% до 15%, от 6% до 10%, от 2% до 30%, от 2% до 25%, от 2% до 20%, от 2% до 15% или от 2% до 10% трегалозы. В вариантах осуществления лиофилизированный состав содержит по меньшей мере 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% или 15% трегалозы. В вариантах осуществления лиофилизированный состав содержит не более 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% или 15% трегалозы. В вариантах осуществления лиофилизированный состав содержит около 5% трегалозы. В вариантах осуществления лиофилизированный состав содержит трегалозу и сахарозу. В вариантах осуществления лиофилизированный состав содержит от около 8% до 12% трегалозы и от около 1,5% до 3,5% сахарозы и от около 0,5% до 1,5% NaCl.

[00304] В одном аспекте состав для лиофилизации содержит по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 7,5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 12,5%, по меньшей мере около 13%, по меньшей мере около 13,5%, по меньшей мере около 14%, по меньшей мере около 14,5%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 15,5%, по меньшей мере около 16%, по меньшей мере около 16,5%, по меньшей мере около 17%, по меньшей мере около 17,5%, по меньшей мере около 18%,

по меньшей мере около 18,5%, по меньшей мере около 19%, по меньшей мере около 19,5%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 22,5%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 27,5%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 32,5%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 37,5%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 42,5%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 47,5%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 52,5%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 57,5% или по меньшей мере около 60% трегалозы.

[00305] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, по меньшей мере через 12 недель хранения при температуре окружающей среды или ниже, эффективна для лечения одного или более расстройств, выбранных из группы, состоящей из рецидивирующей или первичной инфекции C. diff., язвенного колита, болезни Крона и синдрома раздраженного кишечника. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция остается эффективной по меньшей мере через 4, 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 100 недель хранения при температуре окружающей среды или ниже.

[00306] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция (например, содержащая микробную смесь), описанная в данном документе, может быть лиофилизированной или высушенной вымораживанием, и храниться при температурах окружающей среды (например, комнатной температуре), при температуре замораживания, или при температуре от около 2°C до 8°C. В вариантах осуществления сушка вымораживанием позволяет большинству клеток оставаться восприимчивым, и обеспечивает порошкообразную форму продукта, которую можно аккуратно растолочь в порошок. Затем порошок, или лиофилизированная или высушенная вымораживанием композиция может быть инкапсулирована в носитель, например таблетку, желатиновую таблетку, драже или капсулу, например капсулу с энтеросолюбильным покрытием или помещенную в маслонаполненные капсулы для приема внутрь. Альтернативно, высушенный вымораживанием или лиофилизированный продукт, или порошок, может быть восстановлен при температурах окружающей среды перед доставкой пациенту например, в виде жидкости, например стерильной жидкости, такой как солевой раствор, буфер или среда, такая как агаровая питательная среда на основе жидкости-глюкозы-целлобиозы (RGCA).

[00307] Для сушки вымораживанием в вариантах осуществления бактериальные изоляты размещают в жидкости, что предотвращает разрыв клеток при оттаивании. Эта жидкость может включать, например, глицерин и соответствующие

буферы и/или этиленгликоль. В вариантах осуществления в способе криозащиты применяют конечные концентрации стабилизатора(-ов) от около 10% до 80%, от 20% до 70%, от 30% до 60% или от 40% до 50%, в зависимости от используемого(-ых) стабилизатора(-ов); в вариантах осуществления это помогает стабилизировать белки, предотвращая образование кристаллов льда, которые в противном случае разрушили бы белковые структуры.

[00308] В вариантах осуществления стабилизаторы, помогающие уменьшать разрушение живых бактерий, включают обезжиренное молоко, эритрит, арабитол, сорбит, глюкозу, фруктозу и другие полиолы. Полимеры, такие как декстран и полиэтиленгликоль, также можно применять для стабилизации клеток.

[00309] В вариантах осуществления производство фармацевтической композиции может включать следующие стадии: (1) покрытие внешней части разделенной капсулы (т. е., состоящий из отдельного корпуса капсулы и крышки капсулы) с наружным энтеросолюбильным покрытием, (2) заполнение корпуса капсулы фармацевтической композицией (например, содержащей микробную смесь), включающей один или более бактериальных изолятов, и (3) закрывание крышки капсулы на корпусе капсулы, тем самым инкапсулируя композицию, содержащую снаружи капсулу с энтеросолюбильным покрытием.

[00310] При необходимости производство фармацевтической композиции может включать следующие стадии: (1) покрытие внешней части разделенной капсулы (т. е., содержащей отдельный корпус капсулы и крышку капсулы) наружным энтеросолюбильным покрытием, (2) покрытие внутренней части разделенной капсулы внутренним покрытием, (3) заполнение корпуса капсулы фармацевтической композицией (например, содержащей микробную смесь), содержащей один или более бактериальных изолятов, и (4) закрывание крышки капсулы на корпусе капсулы, инкапсулируя таким образом композицию в капсуле с двойным покрытием.

[00311] Альтернативно, производство фармацевтической композиции может включать следующие стадии: (1) покрытие внутренней части разделенной капсулы (т. е., содержащей отдельный корпус капсулы и крышку капсулы) внутренним покрытием, (2) покрытие внешней части разделенной капсулы наружным энтеросолюбильным покрытием, (3) заполнение корпуса капсулы фармацевтической композицией (например, содержащей микробную смесь), содержащей бактериальные изоляты, и (4) закрывание крышки капсулы на корпусе капсулы, инкапсулируя таким образом композицию в капсулу с двойным покрытием.

[00312] В вариантах осуществления одно или более дополнительных

терапевтических средств можно объединять с фармацевтической композицией (например, содержащей микробную смесь) и инкапсулировать в капсулу.

[00313] В вариантах осуществления корпусы и крышки желатиновых капсул (например, размера № 00) разделены. Суспензию наружного энтеросолюбильного покрытия получают посредством диспергирования одного или более полимеров энтеросолюбильного покрытия вместе с другими компонентами в растворе. Суспензию наружного энтеросолюбильного покрытия наносят на внешнюю поверхность разделенных корпусов и крышек капсул, например, с использованием устройства для нанесения покрытия на колонке Wurster с псевдоожиженным слоем, устройства для нанесения покрытия с псевдоожиженным слоем или эквивалентного устройства). Капсулы псевдоожижают в чаше с продуктом, а суспензию внешнего энтеросолюбильного покрытия распыляют для получения внешнего покрытия до целевого уровня от около 2 мг/см^2 до 6 мг/см^2, например 3 мг/см^2. После завершения данной стадии капсулы оставляют для высыхания, например, в течение от 8 до 24 часов. После высушивания иллюстративные капсулы взвешивают для расчета прироста массы за счет внешнего энтеросолюбильного покрытия. Капсулы можно проверять на наличие неровностей.

[00314] В одном варианте осуществления EUDRAGIT® S100 (поли(метакриловая кислота, метилметакрилат)), крахмал, триэтилцитрат и PlasACRYL™ T20 растворяют в растворе воды, этанола и н-бутанола, смешивают, а затем загружают в подходящее устройство для распыления. Затем раствор наносят распылением на внешнюю поверхность корпусов капсул и крышек капсул до целевого увеличения массы. Корпусы капсул и крышки капсул сохнут от около 8 часов до около 24 часов или дольше например в течение недели, месяца или более, до следующей обработки, например заполнения микробной смесью, содержащей бактериальные изоляты.

[00315] В вариантах осуществления может быть необходимо обеспечить количество фармацевтической композиции (например, содержащей микробную смесь) в крышке капсулы помимо обеспечения композиции в корпусе капсулы. В данном варианте осуществления в капсулу будет включено большее количество композиции и/или в закрытой капсуле будет содержаться меньше воздуха.

[00316] В вариантах осуществления внутренняя поверхность капсулы снабжена внутренним покрытием.

[00317] Любая из вышеописанных композиций (например, микробная смесь), внутренние покрытия, капсулы и внешние покрытия могут быть объединены в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе. Квалифицированному специалисту известно, как выбирать внутреннее покрытие, капсулу и внешнее покрытие в

соответствии с его/ее текущими потребностями, которые могут быть основаны, например, на конкретном(-ых) бактериальном(-ых) изоляте(-ах) и/или расположении внутри субъекта (например, в толстом кишечнике), в которое должен (должны) быть доставлен(-ы) бактериальный(-ые) изолят(-ы).

[00318] Дополнительные сходные идеи раскрыты в WO 2007122374, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00319] В вариантах осуществления в ходе производства фармацевтической композиции фармацевтически-приемлемый криопротектор, лиопротектор, связующее вещество, разрыхлитель, наполнитель, консервант, кислото-супрессивное вещество, антацид, H2 антагонист, и ингибитор протонного насоса, или их комбинацию можно смешивать в виде фармацевтической композиции (например, содержащей микробную смесь) для обеспечения необходимых свойств.

[00320] Фармацевтическая композиция может дополнительно включать поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества, подходящие для применения, включают, без ограничения, любые фармацевтически приемлемые нетоксичные поверхностно-активные вещества. Классы поверхностно-активных веществ, пригодных для применения, включают, без ограничения, полиэтоксилированные жирные кислоты, сложные диэфиры ПЭГ-жирной кислоты, смеси сложных моно- и диэфиров ПЭГ-жирной кислоты, полиэтиленгликоль-глицериновые сложные эфиры жирных кислот, продукты переэтерификации спирта и масла, полиглицеризированные жирные кислоты, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, смеси сложных эфиров пропиленгликоля и сложных эфиров глицерина, моно- и диглицериды, стеролы и производные стеролов, сложные эфиры полиэтиленгликоля сорбитана и жирных кислот, алкиловые эфиры полиэтиленгликоля, сложные эфиры сахаров, полиэтиленгликоль-алкилфенолы, блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот низших спиртов, ионные поверхностно-активные вещества и их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиции могут содержать одно или более поверхностно-активных веществ, включающих, без ограничения, лаурилсульфат натрия, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 и триэтилцитрат.

[00321] Фармацевтическая композиция может также содержать фармацевтически приемлемые пластификаторы для получения необходимых механических свойств, таких как гибкость и твердость. Такие пластификаторы включают, без ограничения, триацетин, сложные эфиры лимонной кислоты, триэтилцитрат, сложные эфиры фталевой кислоты, дибутилсебацинат, цетиловый спирт, полиэтиленгликоли,

полисорбаты или другие пластификаторы.

[00322] Фармацевтическая композиция также может включать один или более растворителей для применения. Некоторые из наиболее распространенных растворителей, которые можно применять для нанесения, например, композиции с покрытием для замедленного высвобождения, включают изопропиловый спирт, ацетодин, метиленхлорид и т. п.

[00323] Фармацевтическая композиция может также включать одно или более щелочных веществ. Щелочное вещество, пригодное для применения в композициях, включает, без ограничения, натриевые, калиевые, кальциевые, магниевые и алюминиевые соли кислот, таких как фосфорная кислота, угольная кислота, лимонная кислота и другие соединения алюминия/магния. Кроме того, щелочное вещество может быть выбрано из антацидных веществ, таких как гидроксиды алюминия, гидроксиды кальция, гидроксиды магния и оксид магния.

[00324] Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00325] В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для системной или местной доставки. В одном варианте осуществления введение является системным. В другом варианте осуществления может быть необходимо местное введение в область, нуждающуюся в лечении.

[00326] Для составления и/или доставки фармацевтической композиции (например, содержащей микробную смесь) в интересующую область можно применять различные способы, описанные в данном документе. Например, фармацевтические композиции могут быть составлены для доставки в ЖК тракт. К ЖК тракту относятся органы пищеварительной системы, такие как рот, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкий кишечник, толстый кишечник и прямая кишка, и он включает все их отделы (например, тонкий кишечник может включать двенадцатиперстную кишку, тощую и подвздошную кишку; толстый кишечник может включать поперечную ободочную кишку, нисходящую ободочную кишку, восходящую ободочную кишку, сигмовидную кишку и слепую кишку). Например, композиции могут быть составлены для доставки в один или более отделов желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника и прямой кишки и в том числе во все их подразделы (например, двенадцатиперстную кишку, тощую и подвздошную кишку, поперечную ободочную кишку, нисходящую ободочную кишку, восходящую ободочную кишку, сигмовидную и слепую кишку). В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, могут быть составлены для доставки в верхний или нижний отдел ЖК тракта. В одном варианте осуществления

композиции можно вводить субъекту, посредством, например, прямого или опосредованного контакта со слизистыми тканями желудочно-кишечного тракта.

[00327] В различных вариантах осуществления введение фармацевтических композиций осуществляют в ЖК тракт, например, посредством пероральной доставки, назогастрального зонда, кишечной интубации (например, энтеральной трубки или трубки для парентерального питания, такой как, например, тощекишечная трубка или желудочно-тощекишечная трубка и т. д.), прямой инфузии (например, дуоденальной инфузии), эндоскопии, колоноскопии или клизмы.

[00328] В одном аспекте способ включает введение фармацевтической композиции перорально, посредством клизмы или посредством ректальных суппозиториев. В одном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, составлена в виде капсул или микрокапсул с энтеросолюбильным покрытием (и/или кислотоустойчивым), или составлена в виде части или вводится вместе с пищевым продуктом, пищевой добавкой, продуктом на молочной основе, продуктом на основе сои или его производным, желе, ароматизированной жидкостью, кубиком льда, мороженым или йогуртом. В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, составлена в виде кислотоустойчивой капсулы с энтеросолюбильным покрытием. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде порошка для продажи в комбинации с пищевым продуктом или напитком. Пищевой продукт или напиток могут быть продуктом на основе молочных продуктов или продуктом на основе сои. В другом аспекте пищевой продукт или пищевая добавка содержит микрокапсулы с энтеросолюбильным покрытием и/или кислотоустойчивые микрокапсулы, содержащие фармацевтическую композицию.

[00329] В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит жидкую культуру. В другом аспекте фармацевтическая композиция гомогенизирована, лиофилизирована, пульверизована и измельчена в порошок. Затем ее можно вливать, растворять, например в физиологическом растворе, в виде клизмы. Альтернативно, порошок может быть инкапсулирован в виде капсул с энтеросолюбильным покрытием и/или кислотоустойчивых капсул с замедленным высвобождением для перорального введения. В одном аспекте порошок может быть дважды инкапсулирован в кислотоустойчивые капсулы/капсулы с замедленным высвобождением для перорального введения. Данные капсулы могут принимать форму микрокапсул с энтеросолюбильным покрытием и/или кислотоустойчивых микрокапсул с замедленным высвобождением. Порошок может быть представлен в приятной на вкус форме, восстанавливаемой для питья или восстанавливаемой в качестве пищевой добавки. В дополнительном аспекте

пищевой продукт представляет собой йогурт. В одном аспекте порошок может быть восстановлен для инфузии посредством назодуоденальной инфузии.

[00330] В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, находится в жидкой, замороженной, замороженной вымораживанием, высушенной распылением, вспененной, лиофилизированной или порошкообразной форме. В дополнительном аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, составлена в виде кишечнорастворимой формы с замедленным или постепенным высвобождением. В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит вспомогательное вещество, солевой раствор, буфер, буферное средство или агаровая питательная среда на основе жидкости-глюкозы-целлобиозы (RGCA). В другом аспекте фармацевтическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит криопротектор. В одном аспекте криопротектор содержит полиэтиленгликоль, обезжиренное молоко, эритрит, арабит, сорбит, глюкозу, фруктозу, аланин, глицин, пролин, сахарозу, лактозу, рибозу, трегалозу, диметилсульфоксид (DMSO), глицерин или их комбинацию.

[00331] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены составы с модифицированным высвобождением, содержащие один или более бактериальных изолятов (и/или дополнительные терапевтические средства), причем состав высвобождает значительное количество бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств) в один или более отделов ЖК тракта. Например, состав может высвобождать по меньшей мере около 60% бактериальных изолятов после желудка и в одном или более отделах ЖК тракта.

[00332] В различных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением может высвобождать по меньшей мере 60% бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств) после желудка в один или более отделов кишечника. Например, состав с модифицированным высвобождением высвобождает по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей

мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств) в кишечнике.

[00333] В различных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением может высвобождать по меньшей мере 60% бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств) в тонком кишечнике. Например, состав с модифицированным высвобождением высвобождает по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств) в тонком кишечнике (например, одном или более из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки и илеоцекального соединения).

[00334] В различных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением может высвобождать по меньшей мере 60% бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств) в толстом кишечнике. Например, состав с модифицированным высвобождением высвобождает по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по

меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств) в толстом кишечнике (например, одном или более из слепой кишки, восходящем, поперечном, нисходящем или сигмовидном отделах ободочной кишки и прямой кишке).

[00335] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для высвобождения в желудке. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена таким образом, чтобы по существу не высвобождать бактериальные изоляты в желудке.

[00336] В определенных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением высвобождает бактериальные изоляты (и/или дополнительные терапевтические средства) при определенном pH. Например, в некоторых вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением по существу стабилен в кислотной среде и по существу нестабилен (например, быстро растворяется или является физически нестабильным) в почти нейтральной или кислотной среде. В некоторых вариантах осуществления стабильность указывает на то, что высвобождение по существу не происходит, тогда как нестабильность указывает на то, что высвобождение по существу происходит. Например, в некоторых вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением по существу стабилен при pH около 7,0 или менее, или около 6,5 или менее, или около 6,0 или менее, или около 5,5 или менее, или около 5,0 или менее, или около 4,5 или менее, или около 4,0 или менее, или около 3,5 или менее, или около 3,0 или менее, или около 2,5 или менее, или около 2,0 или менее, или около 1,5 или менее, или около 1,0 или менее. В некоторых вариантах осуществления составы по настоящему изобретению стабильны в областях с более низким pH и, следовательно, не высвобождаются, например, в желудке. В некоторых вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением по существу стабилен при pH от около 1 до около 4 или ниже и по существу нестабилен при более высоких значениях pH. В данных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением по существу не высвобождается в желудке. В данных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением по существу высвобождается в тонком кишечнике (например, одном или более из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки) и/или толстом кишечнике (например, одной или более из слепой кишки, восходящей ободочной кишки, поперечной ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки и сигмовидной кишки). В некоторых вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением по существу стабилен при pH от около 4 до около 5

или ниже и, следовательно, по существу нестабилен при более высоких значениях pH, и, следовательно по существу не высвобождается в желудке и/или тонком кишечнике (например, одной или более из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки). В данных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением по существу высвобождается в толстом кишечнике (например, одной или более из слепой кишки, восходящей ободочной кишки, поперечной ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки и сигмовидной кишки). В различных вариантах осуществления значения pH, приведенные в данном документе, можно регулировать, как известно в данной области, с учетом состояния субъекта, например, будь то натощак или после приема пищи.

[00337] В некоторых вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением по существу стабилен в желудочном соке и по существу нестабилен в кишечном соке и, соответственно, по существу высвобождается в тонком кишечнике (например, одной или более из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки) и/или толстом кишечнике (например, одной или более из слепой кишки, восходящей ободочной кишки, поперечной ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки и сигмовидной кишки).

[00338] В некоторых вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением стабилен в желудочном соке или стабилен в кислотных средах. Данные составы с модифицированным высвобождением высвобождают около 30% или менее по массе фармацевтической композиции (например, содержащей бактериальные изоляты микробной смеси) в составе с модифицированным высвобождением в желудочном соке с pH от около 4 до около 5 или менее, или искусственном желудочном соке с pH от около 4 до около 5 или менее в течение около 15, или около 30, или около 45, или около 60, или около 90 минут. Составы с модифицированным высвобождением могут высвобождать от около 0% до около 30%, от около 0% до около 25%, от около 0% до около 20%, от около 0% до около 15%, от около 0% до около 10%, около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20%, от около 5% до около 15%, от около 5% до около 10% по массе композиции в составе с модифицированным высвобождением в желудочном соке с pH 4-5 или менее или искусственном желудочном соке с pH 4-5 или менее в течение около 15, или около 30, или около 45, или около 60, или около 90 минут. Составы с модифицированным высвобождением могут высвобождать около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, или около 10% по массе от общего количества композиции в составе с модифицированным высвобождением в желудочном соке с pH 5 или менее или искусственном желудочном соке с pH 5 или менее

в течение около 15, или около 30, или около 45, или около 60, или около 90 минут.

[00339] В некоторых вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением нестабилен в кишечном соке. Данные составы с модифицированным высвобождением высвобождают около 70% или более по массе бактериальных изолятов и/или дополнительного терапевтического средства в составе с модифицированным высвобождением в кишечном соке или искусственном кишечном соке в течение около 15, или около 30, или около 45, или около 60, или около 90 минут. В некоторых вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением является нестабильным в почти нейтральной или щелочной среде. Данные составы с модифицированным высвобождением высвобождают около 70% или более по массе бактериальных изолятов и/или дополнительного терапевтического средства в составе с модифицированным высвобождением в кишечном соке с pH около 4-5 или более, или искусственном кишечном соке с pH около 4-5 или более в течение около 15, или около 30, или около 45, или около 60, или около 90 минут. Состав с модифицированным высвобождением, нестабильный в почти нейтральной или щелочной среде, может высвобождать 70% или более по массе фармацевтической композиции (например, содержащей микробную смесь) в составе с модифицированным высвобождением в жидкости с pH более около 5 (например, жидкости с pH от около 5 до около 14, от около 6 до около 14, от около 7 до около 14, от около 8 до около 14, от около 9 до около 14, от около 10 до около 14, или от около 11 до около 14) в течение от около 5 минут до около 90 минут, или от около 10 минут до около 90 минут, или от около 15 минут до около 90 минут, или от около 20 минут до около 90 минут, или от около 25 минут до около 90 минут, или от около 30 минут до около 90 минут, или от около 5 минут до около 60 минут, или от около 10 минут до около 60 минут, или от около 15 минут до около 60 минут, или от около 20 минут до около 60 минут, или от около 25 минут до около 90 минут, или от около 30 минут до около 60 минут.

[00340] Примеры искусственного желудочного сока и искусственного кишечного сока включают, без ограничения, раскрытые в Фармакопее 2005, 23NF/28USP в разделе Растворы для испытаний на стр. 2858 и/или другие искусственные желудочные соки и искусственные кишечные соки, известные специалисту в данной области, например искусственный желудочный сок и/или кишечный сок, полученные без ферментов.

[00341] В различных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением может быть по существу стабилен в химусе. Например, в некоторых вариантах осуществления существует потеря менее около 50% или около 40%, или около

30%, или около 20%, или около 10% активности бактериальных изолятов в течение около 10, или 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 часов или 1 часа после введения.

[00342] В различных вариантах осуществления составы с модифицированным высвобождением могут быть разработаны для немедленного высвобождения (например, при приеме внутрь). В различных вариантах осуществления составы с модифицированным высвобождением могут иметь профили замедленного высвобождения, т. е. медленного высвобождения активного(-ых) ингредиента(-ов) в организме (например, ЖК тракте) в течение длительного периода времени. В различных вариантах осуществления составы с модифицированным высвобождением могут иметь профиль замедленного высвобождения, т. е. не высвобождают активный(-е) ингредиент(-ы) сразу после приема внутрь; скорее, отсрочка высвобождения активного(-ых) ингредиента(-ов) до тех пор, пока композиция не опустится в ЖК тракте; например, для высвобождения в тонком кишечнике (например, одной или более из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки) или толстом кишечнике (например, одном или более из слепой кишки, восходящем, поперечном, нисходящем или сигмовидном отделах ободочной кишки и прямой кишки). Например, композиция может быть покрыта кишечнорастворимой оболочкой для замедления высвобождения активного(-ых) ингредиента(-ов) до тех пор, пока он не достигнет тонкого кишечника или толстого кишечника.

[00343] В различных вариантах осуществления в составах с модифицированным высвобождением могут применяться одно или более покрытий с модифицированным высвобождением, например покрытия для замедленного высвобождения для обеспечения эффективной замедленной, но существенной доставки бактериальных изолятов в ЖК тракт, необязательно, вместе с дополнительными терапевтическими средствами.

[00344] В одном варианте осуществления покрытие для замедленного высвобождения включает энтеросолюбильное вещество, которое по существу стабильно в кислой среде и по существу нестабильно в среде, близкой к нейтральной или щелочной. В одном варианте осуществления покрытие для замедленного высвобождения содержит энтеросолюбильное средство, по существу стабильное в желудочном соке. Энтеросолюбильное средство может быть выбрано, например, из растворов или дисперсий сополимеров метакриловой кислоты, фталата ацетата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, карбоксиметилэтилцеллюлозы и полимера типа EUDRAGIT® (полимер метакриловой кислоты и метилметакрилата), сукцинат-ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы,

тримеллитат-ацетата целлюлозы, шеллака или других подходящих полимеров для энтеросолюбильного покрытия. Полимеры типа EUDRAGIT® включают, например, EUDRAGIT® FS 30D, L 30 D-55, L 100-55, L 100, L 12,5, L 12,5 P, RL 30 D, RL PO, RL 100, RL 12,5, RS 30 D, RS PO, RS 100, RS 12,5, NE 30 D, NE 40 D, NM 30 D, S 100, S 12,5 и S 12,5 P. Подобные полимеры включают Kollicoat® MAE 30 DP и Kollicoat® MAE 100 P. В некоторых вариантах осуществления применяют один или более из EUDRAGIT® FS 30D, L 30 D-55, L 100-55, L 100, L 12,5, L 12,5 P RL 30 D, RL PO, RL 100, RL 12,5, RS 30 D, RS PO, RS 100, RS 12,5, NE 30 D, NE 40 D, NM 30 D, S 100, S 12,5 S 12,5 P, Kollicoat® MAE 30 DP и Kollicoat® MAE 100 P. В различных вариантах осуществления энтеросолюбильное средство может представлять собой комбинацию вышеуказанных растворов или дисперсий.

[00345] В определенных вариантах осуществления с энтеросолюбильным средством применяют одну или более добавок к системе покрытия. Например, в качестве добавки к покрытию, препятствующей слипанию, можно применять одну или более добавок PlasACRYL™. Иллюстративные добавки PlasACRYL™ включают, без ограничения, PlasACRYL™ HTP20 и PlasACRYL™ T20.

[00346] В другом варианте осуществления покрытие для замедленного высвобождения может разлагаться со временем в водном растворе независимо от pH и/или наличия ферментов в растворе. Такое покрытие может содержать нерастворимый в воде полимер. Поэтому его растворимость в водном растворе не зависит от pH. В контексте данного документа термин «не зависит от pH» означает, что водопроницаемость полимера и его способность высвобождать фармацевтические ингредиенты не зависят от pH и/или очень слабо зависят от pH. Такие покрытия можно применять для получения, например, составов с замедленным высвобождением. Подходящие нерастворимые в воде полимеры включают фармацевтически приемлемые нетоксичные полимеры, которые по существу нерастворимы в водной среде, например в воде, независимо от pH раствора. Подходящие полимеры включают, без ограничения, простые эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы или сложные-простые эфиры целлюлозы, т. е. производные целлюлозы, в которых некоторые гидроксильные группы на целлюлозном скелете замещены алкильными группами, а некоторые модифицированы алканоильными группами. Примеры включают этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, нитроцеллюлозу и т. п. Другие примеры нерастворимых полимеров включают, без ограничения, лаки и полимеры сложных эфиров акриловой и/или метакриловой кислоты, полимеры или сополимеры акрилата или метакрилата, имеющие низкое содержание четвертичного аммония, или их смесь и т. п. Другие примеры нерастворимых полимеров

включают EUDRAGIT RS®, EUDRAGIT RL® и EUDRAGIT NE®. Нерастворимые полимеры могут включать сложные поливиниловые эфиры, поливинилацетали, сложные эфиры полиакриловой кислоты, сополимеры бутадиена и стирола и т. п. В одном варианте осуществления доставку через толстую кишку осуществляют с использованием медленно разрушающейся восковой пробки (например, с различными PEG, включая, например, PEG6000).

[00347] В дополнительном варианте осуществления покрытие для замедленного высвобождения может разрушаться микробным ферментом, присутствующим в микрофлоре кишечника. В одном варианте осуществления покрытие для замедленного высвобождения может разрушаться бактериями, присутствующими в тонком кишечнике. В другом варианте осуществления покрытие для замедленного высвобождения может разрушаться бактериями, присутствующими в толстом кишечнике.

[00348] В различных вариантах осуществления состав с модифицированным высвобождением может быть предназначен для высвобождения в толстом кишечнике. Можно использовать различные подходы к доставке, специфичные для толстого кишечника. Например, состав с модифицированным высвобождением может быть составлен с использованием системы доставки лекарственных средств, специфичной для толстой кишки (CODES), как описано, например, в Li et al., AAPS PharmSciTech (2002), 3(4): 1-9, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Высвобождение лекарственного средства в такой системе запускается микрофлорой толстого кишечника в сочетании с чувствительными к pH полимерными покрытиями. Например, состав может быть получен в виде ядра таблетки с тремя слоями полимера. Первое покрытие представляет собой растворимый в кислоте полимер (например, EUDRAGIT E), внешнее покрытие является энтеросолюбильным, а между ними находится барьерный слой из гидроксипропилметилцеллюлозы. В другом варианте осуществления доставка в толстый кишечник может быть достигнута посредством составления фармацевтической композиции (например, содержащей микробную смесь) со специфическими полимерами, которые разлагаются в толстом кишечнике, такими как, например, пектин. Пектин может быть дополнительно желирован или сшит катионом, таким как катион цинка. В одном варианте осуществления состав представляет собой ионно-сшитые пектиновые гранулы, которые дополнительно покрыты полимером (например, полимером EUDRAGIT). Дополнительные составы, специфичные для толстого кишечника, включают, без ограничения, системы доставки лекарственных средств с регулируемым давлением (полученные, например, из этилцеллюлозы) и системы доставки лекарств с контролируемым осмотическим давлением (т. е., ORDS-CT).

[00349] Составы для специфической доставки бактериальных изолятов (и/или дополнительных терапевтических средств) в толстый кишечник, как описано в настоящем документе, можно оценивать с использованием, например, испытания на растворение in vitro. Например, параллельные исследования растворения в разных буферах могут быть предприняты для определения характеристик поведения составов при различных уровнях pH. Альтернативно, можно осуществлять ферментативные испытания in vitro. Например, составы могут инкубировать в ферментах, содержащих подходящие среды для бактерий, и определять количество препарата, высвобождаемого через различные промежутки времени. Исследования высвобождения лекарственного средства также можно проводить в буферной среде, содержащей ферменты, или в содержимом слепой кишки крысы, морской свинки или кролика, и определять количество лекарственного средства, высвобождаемого через определенное время. В еще одном варианте осуществления оценки in vivo можно проводить с использованием животных моделей, таких как собаки, морские свинки, крысы и свиньи. Кроме того, клиническая оценка составов для доставки лекарств, специфичных для толстой кишки, может быть оценена посредством расчета индекса доставки лекарств (DDI), который учитывает относительное соотношение RCE (относительное воздействие препарата на ткани толстой кишки) к RSC (относительному количеству препарата в крови т. е. это представляет собой относительное системное воздействие препарата). Более высокий DDI препарата указывает на лучшую доставку препарата в толстую кишку. Всасывание лекарственных средств из толстой кишки можно контролировать с использованием колоноскопии и интубации.

[00350] В различных вариантах осуществления данный состав обеспечивает в значительной степени равномерную доставку бактериальных изолятов (и/или дополнительного терапевтического средства) в зону высвобождения в ЖК тракте. В одном варианте осуществления данный состав сводит к минимуму очаговое или неоднородное высвобождение бактериальных изолятов.

[00351] В различных вариантах осуществления данные составы обеспечивают высвобождение нескольких доз бактериальных изолятов по длине ЖК тракта. Например, композиция и/или состав может высвобождать несколько доз бактериальных изолятов в разных местах кишечника, в разное время и/или при разном pH. Общий профиль высвобождения такой композиции можно регулировать, используя, например, несколько типов частиц или несколько слоев. Например, в одном варианте осуществления первая доза бактериальных изолятов может быть составлена для высвобождения, например, в тонком кишечнике (например, одной или более из

двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки), тогда как вторая доза составлена для замедленного высвобождения, например, в толстом кишечнике (например, одном или более из слепой кишки, восходящем, поперечном, нисходящем или сигмовидном отделах ободочной кишки и прямой кишки). В другом примере первая доза бактериальных изолятов может быть составлена для высвобождения, например, в тонком кишечнике (например, одной или более из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки), тогда как вторая доза составлена для замедленного высвобождения, например, в другой части тонкого кишечника (например, одной или более из двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки). В другом варианте осуществления первая доза бактериальных изолятов может быть составлена для высвобождения, например, в толстом кишечнике (например, одном или более из слепой кишки, восходящего, поперечного, нисходящего или сигмовидного отделов ободочной кишки и прямой кишки), тогда как вторая доза составлена для замедленного высвобождения, например, в другой части толстого кишечника (например, одном или более из слепой кишки, восходящего, поперечного, нисходящего или сигмовидного отделов ободочной кишки и прямой кишки). В различных вариантах осуществления композиция и/или состав может высвобождать по меньшей мере одну дозу, по меньшей мере две дозы, по меньшей мере три дозы, по меньшей мере четыре дозы, или по меньшей мере пять доз бактериальных изолятов в разных местах вдоль кишечника, в разное время и/или при разном pH.

[00352] В некоторых вариантах осуществления бактериальные изоляты, описанные в данном документе, представлены в форме живых вегетативных клеток. В некоторых вариантах осуществления бактериальные изоляты, описанные в данном документе, представлены в форме спор. В некоторых вариантах осуществления бактериальные изоляты, описанные в данном документе, лиофилизированы. В качестве неограничивающего примера лиофилизацию можно осуществлять посредством способов, известных в данной области, включая способы, описанные в патенте США № 7799328, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные бактериальные изоляты, описанные в данном документе, помещают в капсулу в мягкой оболочке или капсулу с энтеросолюбильным покрытием.

[00353] В различных вариантах осуществления составы могут иметь форму описанных в одном или более из патентов США № 8535713 и 8911777 и публикациях патентов США №№ 20120141585, 20120141531, 2006/001896, 2007/0292523, 2008/0020018, 2008/0113031, 2010/0203120, 2010/0255087, 2010/0297221, 2011/0052645, 2013/0243873,

2013/0330411, 2014/0017313 и 2014/0234418, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00354] В различных вариантах осуществления составы могут принимать форму, описанную в публикации международной заявки на патент № WO 2008/135090, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00355] В различных вариантах осуществления составы могут принимать форму, описанную в одном или более из патентов США № 4196564; 4196565; 4247006; 4250997; 4268265; 5317849; 6572892; 7712634; 8074835; 8398912; 8440224; 8557294; 8646591; 8739812; 8810259; 8852631 и 8911788, и публикациях патентов США № 2014/0302132; 2014/0227357; 20140088202; 20130287842; 2013/0295188; 2013/0307962 и 20130184290, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Введение и дозировка

[00356] Следует понимать, что фактическая доза фармацевтической композиции, описанной в данном документе, (например, микробной смеси, содержащей бактериальные изоляты и/или дополнительные терапевтические средства) будет варьировать в зависимости, например, от конкретной лекарственной формы и способа введения субъекту. Многие факторы, которые могут изменить действие бактериальных изолятов (например, масса тела, пол, диета, время введения, способ введения, скорость выведения, состояние субъекта, комбинации препаратов, генетическая предрасположенность и чувствительность реакции) могут быть приняты во внимание специалистами в данной области. Введение можно осуществлять непрерывно или в виде одной или более дискретных доз в пределах максимально переносимой дозы. Оптимальные скорости введения для данного ряда условий могут быть установлены специалистами в данной области с использованием обычных испытаний введения дозировок.

[00357] В различных вариантах осуществления доза фармацевтической композиции (например, содержащей микробную смесь) эффективна для модуляции микробиома пациента для обеспечения экологического баланса, т. е. лечения или исключения расстройства, связанного с дисбиозом кишечника, описанного в настоящем документе (включая желудочно-кишечное расстройство).

[00358] В одном аспекте фармацевтически активная или терапевтически эффективная доза бактериального изолята, введенная субъекту (т. е., посредством одного или более введений) для лечения по меньшей мере одного симптома расстройства,

связанного с дисбиозом кишечника, содержит по меньшей мере 10^5, по меньшей мере 10^6, по меньшей мере 10^7, по меньшей мере 10^8, по меньшей мере 10^9, по меньшей мере 10^{10}, по меньшей мере 10^{11}, по меньшей мере 10^{12}, по меньшей мере 10^{13}, по меньшей мере 10^{14} или по меньшей мере 10^{15} КОЕ бактериального изолята. В другом аспекте фармацевтически активная или терапевтически эффективная доза бактериального изолята, введенная субъекту (т. е., посредством одного или более введений) для лечения по меньшей мере одного симптома расстройства, связанного с дисбиозом кишечника, содержит не более 10^5, не более 10^6, не более 10^7, не более 10^8, не более 10^9, не более 10^{10}, не более 10^{11}, не более 10^{12}, не более 10^{13}, не более 10^{14} или не более 10^{15} КОЕ бактериального изолята. В дополнительном аспекте фармакологически активная или терапевтически эффективная доза бактериального изолята, введенная субъекту (т. е., посредством одного или более введений) для лечения по меньшей мере одного симптома расстройства, связанного с дисбиозом кишечника, выбрана из группы, состоящей из: 10^8 КОЕ до 10^{14} КОЕ, от 10^9 КОЕ до 10^{13} КОЕ, от 10^{10} КОЕ до 10^{12} КОЕ, от 10^{10} КОЕ до 10^{11} КОЕ, от 10^9 КОЕ до 10^{14} КОЕ, от 10^9 КОЕ до 10^{12} КОЕ, от 10^9 КОЕ до 10^{11} КОЕ, от 10^9 КОЕ до 10^{10} КОЕ, от 10^{10} КОЕ до 10^{14} КОЕ, от 10^{10} КОЕ до 10^{13} КОЕ, от 10^{11} КОЕ до 10^{14} КОЕ, от 10^{11} КОЕ до 10^{13} КОЕ, от 10^{12} КОЕ до 10^{14} КОЕ и от 10^{13} КОЕ до 10^{14} КОЕ бактериального изолята.

[00359] В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, при этом каждый бактериальный изолят присутствует в каждой единичной дозе в одной из вышеперечисленных фармацевтически активных или терапевтически эффективных доз на единицу массы около 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 или 1,0 грамм или единицу объема около 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 или 1,0 миллилитров.

[00360] В одном аспекте фармацевтически активная или терапевтически эффективная доза бактериального изолята, введенная субъекту (т. е., посредством одного или более введений) для лечения по меньшей мере одного симптома расстройства, связанного с дисбиозом кишечника, содержит по меньшей мере 10^5, по меньшей мере 10^6, по меньшей мере 10^7, по меньшей мере 10^8, по меньшей мере 10^9, по меньшей мере 10^{10}, по меньшей мере 10^{11}, по меньшей мере 10^{12}, по меньшей мере 10^{13}, по меньшей мере 10^{14} или по меньшей мере 10^{15} клеток или спор бактериального изолята. В другом аспекте фармацевтически активная или терапевтически эффективная доза бактериального изолята, введенная субъекту, т. е., посредством одного или более введений, для лечения по меньшей мере одного симптома расстройства, связанного с дисбиозом кишечника, содержит не более 10^5, не более 10^6, не более 10^7, не более 10^8, не более 10^9, не более 10^{10}, не более 10^{11}, не более 10^{12}, не более 10^{13}, не более 10^{14} или не более 10^{15} общего

количества клеток или спор бактериального изолята. В дополнительном аспекте фармакологически активная или терапевтически эффективная доза бактериального изолята, вводимая субъекту (т. е., посредством одного или более введений) для лечения по меньшей мере одного симптома расстройства, связанного с дисбиозом кишечника, выбрана из группы, состоящей из: 10^8 до 10^{14}, от 10^9 до 10^{13}, от 10^{10} до 10^{12}, от 10^{10} до 10^{11}, от 10^9 до 10^{14}, от 10^9 до 10^{12}, от 10^9 до 10^{11}, от 10^9 до 10^{10}, от 10^{10} до 10^{14}, от 10^{10} до 10^{13}, от 10^{11} до 10^{14}, от 10^{11} до 10^{13}, от 10^{12} до 10^{14} и от 10^{13} до 10^{14} клеток или спор бактериального изолята.

[00361] В одном аспекте количество клеток бактериального изолята в фармацевтически активной или терапевтически эффективной дозе направлено на живые клетки. В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, при этом каждый бактериальный изолят присутствует в каждой дозированной единице в одной из вышеперечисленных фармацевтически активных или терапевтически эффективных доз на единицу массы около 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 или 1,0 грамм или единицу объема около 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 или 1,0 миллилитров.

[00362] В одном аспекте фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, представлена в форме капсулы, и каждая капсула содержит по меньшей мере 10^5, по меньшей мере 10^6, по меньшей мере 10^7, по меньшей мере 10^8, по меньшей мере 10^9, по меньшей мере 10^{10}, по меньшей мере 10^{11}, по меньшей мере 10^{12}, по меньшей мере 10^{13}, по меньшей мере 10^{14} или по меньшей мере 10^{15} клеток или спор. В одном аспекте фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, представлена в форме капсулы, и при этом каждая капсула содержит от 10^8 до 10^{14}, от 10^9 до 10^{13}, от 10^{10} до 10^{12}, от 10^{10} до 10^{11}, от 10^9 до 10^{14}, от 10^9 до 10^{12}, от 10^9 до 10^{11}, от 10^9 до 10^{10}, от 10^{10} до 10^{14}, от 10^{10} до 10^{13}, от 10^{11} до 10^{14}, от 10^{11} до 10^{13}, от 10^{12} до 10^{14} или от 10^{13} до 10^{14} клеток или спор бактериального изолята.

[00363] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит микробную смесь, которая содержит несколько бактериальных изолятов. В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята присутствуют в микробной смеси примерно в том же количестве (например, примерно в том же количестве общего количества клеток и/или примерно в том же количестве живых клеток). В вариантах осуществления по меньшей мере три бактериальных изолята, по меньшей мере четыре бактериальных изолята, по меньшей мере пять бактериальных изолятов, по меньшей мере шесть бактериальных изолятов, по меньшей мере семь бактериальных изолятов, по меньшей мере восемь бактериальных изолятов, по меньшей мере девять бактериальных изолятов, по меньшей мере десять бактериальных изолятов или более десяти

бактериальных изолятов присутствуют в фармацевтической композиции примерно в том же количестве (например, примерно в том же количестве общего количества клеток и/или примерно том же количестве живых клеток). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты микробной смеси присутствуют примерно в тех же количествах.

[00364] В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята микробной смеси, описанной в данном документе, присутствуют в микробной смеси в различных количествах (например, различных количествах общего количества клеток и/или различных количествах живых клеток). В вариантах осуществления по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять или более десяти бактериальных изолятов присутствуют в микробной смеси в различных количествах.

[00365] В вариантах осуществления первый и второй бактериальные изоляты микробной смеси присутствуют в микробной смеси в различных количествах, и относительная доля первого и второго бактериальных изолятов относительно друг друга в микробной смеси является примерно такой же, что и относительная доля первого и второго бактериальных штаммов, соответствующих первому и второму бактериальным изолятам в микробиоте фекального образца человека (например, фекальной микробиоте донора одного или более из первого и второго бактериальных изолятов или фекальной микробиоте субъекта, которому вводят первый и второй бактериальные изоляты).

[00366] В вариантах осуществления первый и второй бактериальные изоляты микробной смеси присутствуют в микробной смеси в различных количествах, и относительная доля первого и второго бактериальных изолятов по отношению друг к другу в микробной смеси отличается или не подобна доле первого и второго бактериальных штаммов, соответствующих первому и второму бактериальным изолятам в микробиоте фекального образца человека (например, фекальной микробиоте донора одного или более из первого и второго бактериальных изолятов или фекальной микробиоте субъекта, которому вводят первый и второй бактериальные изоляты).

[00367] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов в количестве или дозе, которые находятся на уровне или выше минимального количества или дозы бактериального изолята, необходимого для введения субъекту для приживления данного бактериального изолята в кишечнике. Например, минимальная доза бактериального изолята, необходимая для приживления бактериального изолята в кишечнике субъекта, может составлять по меньшей мере 10^6 клеток, по меньшей мере 10^7 клеток, по меньшей мере 10^8 клеток, по

меньшей мере 10^9 клеток, по меньшей мере 10^{10} клеток, по меньшей мере 10^{11} клеток или по меньшей мере 10^{12} клеток. В вариантах осуществления первый и второй бактериальные изоляты микробной смеси приживляются в кишечнике в различных минимальных дозах или количествах, а дозировка или количество каждого из первого и второго бактериальных изолятов в микробной смеси варьирует соответственно соответствующей минимальной дозировке или количеству, необходимым для приживления соответствующего бактериального изолята.

[00368] В вариантах осуществления микробная смесь содержит Odoribacter splanchnicus и Faecalibacterium prausnitzii, и клетки O. splanchnicus в большем количестве содержатся в микробной смеси, чем клетки F. prausnitzii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит O. splanchnicus и Faecalibacterium prausnitzii, и клетки O. splanchnicus содержатся в меньшем количестве в микробной смеси, чем клетки F. prausnitzii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит O. splanchnicus и Faecalibacterium prausnitzii, и клетки O. splanchnicus содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки F. prausnitzii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит O. splanchnicus и Eubacterium rectale, и клетки O. splanchnicus содержатся в меньшем количестве в микробной смеси, чем клетки E. rectale. В вариантах осуществления микробная смесь содержит O. splanchnicus и Akkermansia muciniphila, и клетки O. splanchnicus содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки A. muciniphila. В вариантах осуществления микробная смесь содержит O. splanchnicus и Bacteroides cellulosilyticus, и клетки O. splanchnicus содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки B. cellulosilyticus. В вариантах осуществления микробная смесь содержит O. splanchnicus и Roseburia faecis, и клетки O. splanchnicus содержатся в меньшем количестве в микробной смеси, чем клетки R. faecis. В вариантах осуществления микробная смесь содержит O. splanchnicus и Alistipes shahii, и клетки O. splanchnicus содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки A. shahii.

[00369] В вариантах осуществления микробная смесь содержит Eubacterium rectale, клетки которых содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки любого другого одного бактериального изолята микробной смеси (т. е., E. rectale представляет собой содержащийся в наибольшем количестве бактериальный изолят в микробной смеси). В вариантах осуществления микробная смесь содержит E. rectale и F. prausnitzii, и клетки E. rectale содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки F. prausnitzii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит E. rectale и A. shahii, и клетки E. rectale содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки A. shahii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит E. rectale и R.

faecis, и клетки E. rectale содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки R. faecis. В вариантах осуществления микробная смесь содержит E. rectale и A. muciniphila, и клетки E. rectale содержатся в большем количестве в микробной смеси, чем клетки A. muciniphila.

[00370] В вариантах осуществления микробная смесь содержит R. faecis и F. prausnitzii, и клетки R. faecis содержатся в большем количестве, чем клетки F. prausnitzii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит R. faecis и F. prausnitzii, и клетки R. faecis содержатся в большем количестве, чем клетки F. prausnitzii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит R. faecis и A. muciniphila, и клетки R. faecis содержатся в большем количестве, чем клетки A. muciniphila. В вариантах осуществления микробная смесь содержит R. faecis и A. shahii, и клетки R. faecis содержатся в большем количестве, чем клетки A. shahii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит R. faecis и B. cellusloilyticus, и клетки R. faecis содержатся в большем количестве, чем клетки B. cellulosilyticus.

[00371] В вариантах осуществления микробная смесь содержит B. cellulosilyticus, клетки которых содержатся в меньшем количестве в микробной смеси, чем клетки любого другого одного бактериального изолята микробной смеси (т. е., B. cellulosilyticus представляет собой содержащийся в наименьшем количестве бактериальный изолят в микробной смеси). В вариантах осуществления микробная смесь содержит B. cellulosilyticus и A. shahii, и клетки B. cellulosilyticus содержатся в меньшем количестве, чем клетки A. shahii. В вариантах осуществления микробная смесь содержит B. cellulosilyticus и A. muciniphila, и клетки B. cellulosilyticus содержатся в меньшем количестве, чем клетки A. muciniphila. В вариантах осуществления микробная смесь содержит B. cellulosilyticus и F. prausnitzii, и клетки B. cellulosilyticus содержатся в меньшем количестве, чем клетки F. prausnitzii.

[00372] В вариантах осуществления микробная смесь содержитA. shahii и A. muciniphila, и клетки A. shahii содержатся в меньшем количестве, чем клетки A. muciniphila. В вариантах осуществления микробная смесь содержитA. shahii и F. prausnitzii, и клетки A. shahii содержатся в меньшем количестве, чем клетки F. prausnitzii.

[00373] В вариантах осуществления микробная смесь содержит несколько бактериальных изолятов, принадлежащих к виду F. prausnitzii, и клетки одного из бактериальных изолятов содержатся в большем количестве, чем клетки по меньшей мере одного из других бактериальных изолятов в микробной смеси. В вариантах осуществления микробная смесь содержит два бактериальных изолята, принадлежащих к виду F. prausnitzii, и клетки одного из бактериальных изолятов содержатся в большем

количестве, чем клетки другого бактериального изолята микробной смеси.

[00374] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит O. splanchnicus в дозировке по меньшей мере 10^8 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит O. splanchnicus в дозировке от 10^8 до 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит O. splanchnicus в дозировке не более 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит O. splanchnicus в дозировке по меньшей мере 10^9 клеток.

[00375] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит B. cellulosilyticus в дозировке по меньшей мере 10^7 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит B. cellulosilyticus в дозировке от 10^7 до 10^8 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит B. cellulosilyticus в дозировке по меньшей мере 10^8 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит B. cellulosilyticus в дозировке от 10^8 до 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит B. cellulosilyticus в дозировке не более 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит B. cellulosilyticus в дозировке по меньшей мере 10^9 клеток.

[00376] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. shahii в дозировке по меньшей мере 10^8 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. shahii в дозировке от 10^8 до 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. shahii в дозировке не более 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. shahii в дозировке по меньшей мере 10^9 клеток.

[00377] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. muciniphila в дозировке по меньшей мере 10^8 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. muciniphila в дозировке от 10^8 до 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. muciniphila в дозировке не более 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. muciniphila в дозировке по меньшей мере 10^9 клеток.

[00378] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит R. faecis в дозировке по меньшей мере 10^8 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит R. faecis в дозировке от 10^8 до 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. muciniphila в дозировке не более 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. muciniphila в дозировке по меньшей мере 10^9 клеток. В вариантах

осуществления фармацевтическая композиция содержит R. faecis в дозировке от 10^9 до 10^{10} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит A. muciniphila в дозировке не более 10^{10} клеток.

[00379] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит F. prausnitzii в дозировке по меньшей мере 10^8 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит F. prausnitzii в дозировке от 10^8 до 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит F. prausnitzii в дозировке не более 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит F. prausnitzii в дозировке по меньшей мере 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит R. faecis в дозировке от 10^9 до 10^{10} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит F. prausnitzii в дозировке не более 10^{10} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит F. prausnitzii в дозировке по меньшей мере 10^{10} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит F. prausnitzii в дозировке не более 10^{11} клеток.

[00380] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке по меньшей мере 10^8 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке от 10^8 до 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке не более 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке по меньшей мере 10^9 клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке от 10^9 до 10^{10} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке не более 10^{10} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке по меньшей мере 10^{10} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке от 10^{10} до 10^{11} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке не более 10^{11} клеток. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит E. rectale в дозировке по меньшей мере 10^{11} клеток.

[00381] В вариантах осуществления примерно каждые 200 мг фармацевтической композиции содержат фармакологически активную дозу. В вариантах осуществления примерно каждые 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1000, 1500 или 2000 мг фармацевтической композиции содержат фармакологически активную дозу.

[00382] Отдельные дозы фармацевтической композиции (например,

содержащей микробную смесь) можно вводить в стандартных лекарственных формах (например, таблетках или капсулах) содержащих, например, от около 0,01 мг до около 5,000 мг, от около 0,01 мг до около 4,000 мг, от около 0,01 мг до около 3,000 мг, от около 0,01 мг до около 2,000 мг, от около 0,01 мг до около 1,000 мг, от около 0,01 мг до около 950 мг, от около 0,01 мг до около 900 мг, от около 0,01 мг до около 850 мг, от около 0,01 мг до около 800 мг, от около 0,01 мг до около 750 мг, от около 0,01 мг до около 700 мг, от около 0,01 мг до около 650 мг, от около 0,01 мг до около 600 мг, от около 0,01 мг до около 550 мг, от около 0,01 мг до около 500 мг, от около 0,01 мг до около 450 мг, от около 0,01 мг до около 400 мг, от около 0,01 мг до около 350 мг, от около 0,01 мг до около 300 мг, от около 0,01 мг до около 250 мг, от около 0,01 мг до около 200 мг, от около 0,01 мг до около 150 мг, от около 0,01 мг до около 100 мг, от около 0,1 мг до около 90 мг, от около 0,1 мг до около 80 мг, от около 0,1 мг до около 70 мг, от около 0,1 мг до около 60 мг, от около 0,1 мг до около 50 мг, от около 0,1 мг до около 40 мг, от около 0,1 мг до около 30 мг, от около 0,1 мг до около 20 мг, от около 0,1 мг до около 10 мг, от около 0,1 мг до около 5 мг, от около 0,1 мг до около 3 мг, от около 0,1 мг до около 1 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму, или от около 5 мг до около 80 мг на стандартную лекарственную форму. Например, стандартная лекарственная форма может включать около 0,01 мг, около 0,02 мг, около 0,03 мг, около 0,04 мг, около 0,05 мг, около 0,06 мг, около 0,07 мг, около 0,08 мг, около 0,09 мг, около 0,1 мг, около 0,2 мг, около 0,3 мг, около 0,4 мг, около 0,5 мг, около 0,6 мг, около 0,7 мг, около 0,8 мг, около 0,9 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, около 1000 мг, около 2000 мг, около 3000 мг, около 4000 мг или около 5000 мг активного ингредиента, включая все значения и диапазоны между ними.

[00383] В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию (например, содержащую микробную смесь) вводят в количестве от около 0,01 мг до около 100 мг в сутки, количество от около 0,01 мг до около 5000 мг в сутки, около 0,01 мг до около 4000 мг в сутки, около 0,01 мг до около 3000 мг в сутки, около 0,01 мг до около 2000 мг в сутки, около 0,01 мг до около 1000 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 950 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 900 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 850 мг в сутки,

от около 0,01 мг до около 800 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 750 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 700 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 650 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 600 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 550 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 500 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 450 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 400 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 350 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 300 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 250 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 200 мг в сутки, от около 0,01 мг до около 150 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 100 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 95 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 90 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 85 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 80 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 75 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 70 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 65 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 60 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 55 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 50 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 45 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 40 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 35 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 30 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 25 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 20 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 15 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 10 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 5 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 3 мг в сутки, от около 0,1 мг до около 1 мг в сутки или от около 5 мг до около 80 мг в сутки. В различных вариантах осуществления бактериальные изоляты (и/или дополнительные терапевтические средства) вводят в суточной дозе около 0,01 мг, около 0,02 мг, около 0,03 мг, около 0,04 мг, около 0,05 мг, около 0,06 мг, около 0,07 мг, около 0,08 мг, около 0,09 мг, около 0,1 мг, около 0,2 мг, около 0,3 мг, около 0,4 мг, около 0,5 мг, около 0,6 мг, около 0,7 мг, около 0,8 мг, около 0,9 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, около 1000 мг, около 2000 мг, около 3000 мг, около 4000 мг или около 5000 мг, включая все значения и диапазоны между ними.

[00384] В некоторых вариантах осуществления подходящая доза фармацевтической композиции (например, содержащей микробную смесь) находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела субъекта, например около 0,01 мг/кг, около 0,02 мг/кг, около 0,03 мг/кг, около 0,04 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,06 мг/кг, около 0,07 мг/кг, около 0,08 мг/кг, около 0,09 мг/кг, около 0,1 мг/кг, около 0,2

мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, около 2 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 6 мг/кг, около 7 мг/кг, около 8 мг/кг, около 9 мг/кг, около 10 мг/кг массы тела, около 20 мг/кг массы тела, около 30 мг/кг массы тела, около 40 мг/кг массы тела, около 50 мг/кг массы тела, около 60 мг/кг массы тела, около 70 мг/кг массы тела, около 80 мг/кг массы тела, около 90 мг/кг массы тела или около 100 мг/кг массы тела, включая все значения и диапазоны между ними. В других вариантах осуществления подходящая доза композиции в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 90 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 80 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 70 мг/кг массы тела, в диапазоне около от 0,01 мг/кг до около 60 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 40 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 30 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 20 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 9 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 8 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 7 мг/кг массы тела, в диапазоне от 0,01 мг/кг до около 6 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,05 мг/кг до около 5 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,05 мг/кг до около 4 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,05 мг/кг до около 3 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,05 мг/кг до около 2 мг/кг массы тела, в диапазоне от около 0,05 мг/кг до около 1,5 мг/кг массы тела или в диапазоне от около 0,05 мг/кг до около 1 мг/кг массы тела.

[00385] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию (например, содержащую микробную смесь) можно вводить, например, чаще, чем один раз в сутки, около одного раза в сутки, примерно через день, примерно каждые три дня, около одного раза в неделю, около одного раза каждые две недели, около одного раза в месяц, около одного раза каждые два месяца, около одного раза каждые три месяца, около одного раза каждые шесть месяцев или около одного раза в год.

[00386] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере двух последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 последовательных дней. В

вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза, три раза, четыре раза или пять раз в неделю в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение не более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных дней или недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель или месяцев. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных месяцев или лет, хронически на протяжении всей жизни субъекта или в течение неопределенного периода времени.

[00387] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере два раза в сутки в течение по меньшей мере двух последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение не более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных дней или недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель или месяцев. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных месяцев или лет, хронически на протяжении всей жизни субъекта или в течение неопределенного периода времени.

[00388] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере три раза в сутки в течение по меньшей мере двух последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в сутки в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три

раза в сутки в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в сутки в течение не более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных дней или недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в сутки в течение не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель или месяцев. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных месяцев или лет, хронически на протяжении всей жизни субъекта или в течение неопределенного периода времени.

[00389] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, с графиком дозирования по меньшей мере один раз или два раза в сутки в течение по меньшей мере трех последовательных дней или недель. В вариантах осуществления дозу вводят по меньшей мере один раз, два раза или три раза в сутки в течение периода от 1 до 12 недель, от 2 до 12 недель, от 3 до 12 недель, от 4 до 12 недель, от 5 до 12 недель, от 6 до 12 недель, от 7 до 12 недель, от 8 до 12 недель, от 9 до 12 недель, от 10 до 12 недель, от 1 до 2 недель, от 2 до 3 недель, от 3 до 4 недель, от 4 до 5 недель, от 5 до 6 недель, от 6 до 7 недель, от 7 до 8 недель, от 8 до 9 недель, от 9 до 10 недель или от 10 до 11 недель.

[00390] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, с графиком дозирования один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю. Термин «один раз в неделю» означает, что дозу вводят обычно только один раз в неделю, например, в один и тот же день каждой недели. «Два раза в неделю» означает, что дозу вводят обычно только два раза в неделю, например, в одни и те же два дня каждого еженедельного периода. «Три раза в неделю» означает, что дозу вводят обычно только три раза в неделю, например, в одни и те же три дня каждого еженедельного периода.

[00391] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, причем введение включает первый график дозирования, за которым следует второй график дозирования. В вариантах осуществления первый график дозирования включает лечебную или индукционную дозу. В вариантах осуществления второй график дозирования включает поддерживающую дозу. Например, фармацевтически активная поддерживающая доза второй схемы дозирования может быть ниже или равна фармацевтически активной индукционной дозе первого графика дозирования. В других примерах поддерживающая доза второго графика дозирования

может быть выше индукционной дозы первого режима дозирования.

[00392] По меньшей мере один из первого и второго графика дозирования для введения фармацевтической композиции может включать введение композиции по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере одного дня. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого или второго графика дозирования включает введение композиции по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 последовательных дней. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого или второго графика дозирования включает введение композиции по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого или второго графика дозирования включает введение композиции в течение не более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных дней или недель. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого или второго графика дозирования включает введение композиции в течение не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель или месяцев. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого или второго графика дозирования включает введение композиции в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных месяцев или лет, хронически на протяжении всей жизни субъекта или в течение неопределенного периода времени.

[00393] В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого или второго графика дозирования, применяемых в данном способе, может составлять один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю.

[00394] В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого и второго графика дозирования может длиться в течение по меньшей мере около 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 72 или 96 месяцев. В вариантах осуществления второй график дозирования длится постоянно, в течение всей жизни субъекта, получающего лечение, или в течение неопределенного периода времени. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого и второго графика дозирования представляет собой непрерывный график дозирования. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого и второго графика дозирования представляет собой периодический график дозирования. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого и второго графика дозирования представляет собой периодический график дозирования, включающий период лечения в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней с последующим периодом покоя в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней. В вариантах осуществления по меньшей мере один из первого и

второго графика дозирования включает введение дозы через день, каждые два дня или каждые 3, 4, 5, 6, 7, 8 дней. В вариантах осуществления дозу вводят в течение расширенного периода времени с титрованием или без него (или иным образом изменения дозировки или графика дозирования).

[00395] В вариантах осуществления интервал между первым и вторым графиком дозирования составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней, или по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель, или по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев.

[00396] В вариантах осуществления второй график дозирования (например, поддерживающей дозы) содержит дозировку в около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 400, 800, 1000, 5000 или более раз ниже дозировки, применяемой в первом графике дозирования (например, исходная индукционная доза). В вариантах осуществления второй график дозирования (например, поддерживающий график дозирования) имеет равную или более низкую частоту дозирования, чем первый график дозирования (например, исходный лечебный график дозирования). В вариантах осуществления второй график дозирования (например, поддерживающий график дозирования) имеет более длительный интервал дозирования, чем первый график дозирования (например, исходный лечебный график дозирования).

[00397] В различных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, применяют для лечения субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления человек представляет собой ребенка. В других вариантах осуществления человек представляет собой взрослого человека. В других вариантах осуществления человек представляет собой пожилого человека. В других вариантах осуществления человека можно называть пациентом. В некоторых вариантах осуществления человек представляет собой женщину. В некоторых вариантах осуществления человек представляет собой мужчину.

[00398] В определенных вариантах осуществления человек имеет возраст в диапазоне от около 1 до около 18 месяцев, от около 18 до около 36 месяцев, от около 1 до около 5 лет, от около 5 до около 10 лет, от около 10 до около 15 лет, от около 15 до около 20 лет, от около 20 до около 25 лет, от около 25 до около 30 лет, от около 30 до около 35 лет, от около 35 до около 40 лет, от около 40 до около 45 лет, от около 45 до около 50 лет, от около 50 до около 55 лет, от около 55 до около 60 лет, от около 60 до около 65 лет, от около 65 до около 70 лет, от около 70 до около 75 лет, от около 75 до около 80 лет, от около 80 до около 85 лет, от около 85 до около 90 лет, от около 90 до около 95 лет или от около 95 до около 100 лет.

[00399] В одном аспекте субъект, подлежащий лечению, является пациентом-человеком. В одном аспекте пациент представляет собой пациента-мужчину. В одном аспекте пациент представляет собой пациента-женщину. В одном аспекте пациент представляет собой недоношенного новорожденного. В одном аспекте пациент представляет собой доношенного новорожденного. В одном аспекте пациент представляет собой новорожденного ребенка. В одном аспекте пациент представляет собой младенца. В одном аспекте пациент представляет собой ребенка, начинающего ходить. В одном аспекте пациент представляет собой ребенка младшего возраста. В одном аспекте пациент представляет собой ребенка. В одном аспекте пациент представляет собой подростка. В одном аспекте пациент представляет собой пациента детского возраста. В одном аспекте пациент представляет собой пациента пожилого возраста. В одном аспекте пациент-человек представляет собой пациента-ребенка младше около 18, 15, 12, 10, 8, 6, 4, 3, 2 лет или 1 года. В другом аспекте пациент-человек представляет собой взрослого пациента. В другом аспекте пациент-человек представляет собой пациента старшего возраста. В дополнительном аспекте пациент-человек представляет собой пациента старше около 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 лет. В другом аспекте пациент имеет возраст от около 1 до 5, от 2 до 10, от 3 до 18, от 21 до 50, от 21 до 40, от 21 до 30, от 50 до 90, от 60 до 90, от 70 до 90, от 60 до 80 или от 65 до 75 лет. В одном аспекте пациент представляет собой пациента младшего пожилого возраста (65-74 лет). В одном аспекте пациент представляет собой пациента среднего пожилого возраста (75-84 лет). В одном аспекте пациент представляет собой пациента пожилого возраста (> 85 лет).

Дополнительные терапевтические средства и комбинированная терапия или совместные составы

[00400] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать одно или более дополнительных терапевтических средств, которые можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, посредством способа, описанного в настоящем документе. Дополнительное терапевтическое средство можно вводить одновременно или последовательно с микробным терапевтическим средством (например, микробной смесью), описанным в данном документе. Кроме того, настоящие композиции и составы могут содержать дополнительное терапевтическое средство (например, посредством совместного составления). Например, дополнительное терапевтическое средство и один или более бактериальных изолятов могут быть объединены в одном составе.

[00401] В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство и микробное терапевтическое средство (например, один или более

бактериальных изолятов) вводят субъекту одновременно. Термин «одновременно» в контексте данного документа означает, что дополнительное терапевтическое средство и микробное терапевтическое средство вводят с временным интервалом не более около 60 минут, например не более около 30 минут, не более около 20 минут, не более около 10 минут, не более около 5 минут или не более около 1 минуты. Введение дополнительного терапевтического средства и микробного терапевтического средства можно осуществлять посредством одновременного введения одного состава (например, состава, содержащего дополнительное терапевтическое средство и один или более бактериальных изолятов) или отдельных составов (например, первого состава, содержащего дополнительное терапевтическое средство, и второго состава, содержащего один или более бактериальных изолятов).

[00402] Совместное введение не требует одновременного введения дополнительного терапевтического средства, если сроки его введения таковы, что фармакологические активности дополнительного терапевтического средства и микробного терапевтического средства (например, одного или более бактериальных изолятов) пересекаются во времени. Например, дополнительное терапевтическое средство и микробное терапевтическое средство можно вводить последовательно. В контексте данного документа термин «последовательно» означает, что дополнительное терапевтическое средство и микробное терапевтическое средство вводят с временным интервалом более около 60 минут. Например, время между последовательным введением дополнительного терапевтического средства и микробного терапевтического средства может составлять более около 60 минут, более около 2 часов, более около 5 часов, более около 10 часов, более около 1 дня, более около 2 дней, более около 3 дней или более около 1 недели. Оптимальное время введения будет зависеть от скорости метаболизма, экскреции и/или фармакодинамической активности дополнительного терапевтического средства и микробного терапевтического средства, подлежащих введению. Первым можно вводить либо дополнительное терапевтическое средство, либо микробное терапевтическое средство (например, один или более бактериальных изолятов).

[00403] В следующем варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство и микробное терапевтическое средство (например, один или более бактериальных изолятов) вводят субъекту одновременно, но высвобождение дополнительного терапевтического средства и микробного терапевтического средства из их соответствующих лекарственных форм (или одной стандартной лекарственной формы при совместном составлении) в ЖК тракте происходит последовательно.

[00404] Совместное введение также не требует введения субъекту

нескольких дополнительных терапевтических средств посредством того же способа введения. Напротив, каждое дополнительное терапевтическое средство можно вводить посредством любого подходящего способа, например, парентерального или отличного от парентерального.

[00405] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство, применяемое в современных стандартах лечения индукционной терапией ВЗК, такого как ЯК. Такие средства включают, помимо прочего, 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), кортикостероиды или биологические препараты (например, инфликсимаб, адалимумаб или ведолизумаб).

[00406] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой противовоспалительное средство, такое как стероидные противовоспалительные средства или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Стероиды, особенно кортикостероиды надпочечников и их синтетические аналоги, хорошо известны в данной области. Примеры кортикостероидов включают, без ограничения, гидроксилтриамцинолон, альфа-метилдексаметазон, бета-метилбетаметазон, беклометазона дипропионат, бетаметазона бензоат, бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, клобетазола валерат, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразона диацетат, дифлукортолона валерат, флуадренолон, флуклоролона ацетонид, флуметазона пивалат, флуозинолона ацетонид, флуоцинонид, сложный бутиловый эфир флукортина, флуокортолон, флупреднидена (флупреднилидена) ацетат, флурандренолон, галцинонид, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, метилпреднизолон, триамцинолона ацетонид, кортизон, кортодоксодин, флуцетонид, флудрокортизон, дифторзона диацетат, флурадренолона ацетонид, медризон, амцинафел, амцинафид, бетаметазон и смесь его сложных эфиров, хлорпреднизон, клокортелон, клесцинолон, дихлоризон, дифлупреднат, флуклоронид, флунизолид, флуорометалон, флуперолон, флупреднизолон, гидрокортизон, мепреднизон, параметазон, преднизолон, преднизон, беклометазона дипропионат. (НПВС), которые можно применять, включают, без ограничения, салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, метилсалицилат, гликольсалицилат, салицилмиды, бензил-2,5-диацетоксибензойную кислоту, ибупрофен, фулиндак, напроксен, кетопрофен, этофенамат, фенилбутазодин и индометацин. Дополнительные противовоспалительные средства описаны, например, в патенте США № 4537776, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00407] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой пробиотик. Пробиотики, подходящие для

применения, включают, без ограничения, Saccharomyces boulardii; Lactobacillus rhamnosus GG; Lactobacillus plantarum 299v; Clostridium butyricum M588; Clostridium difficile VP20621 (не токсигенный штамм C. difficile); комбинацию Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus (Bio-K + CL1285); комбинацию Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus (Actimel); комбинацию Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum (Florajen3); комбинацию Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus delbrueckii subsp. bulgaricus, Lactobacillus bulgaricus casei, Lactobacillus bulgaricus plantarum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium breve и Streptococcus salivarius subsp.thermophilus (VSL#3)).

[00408] В одном аспекте в настоящему раскрытии представлено введение пробиотика перед введением фармацевтической композиции, содержащей неселективную фекальную микробиоту. В другом аспекте в настоящем раскрытии представлено совместное введение пробиотика и фармацевтической композиции, содержащей неселективную фекальную микробиоту. В другом аспекте пробиотик выбран из группы, состоящей из одного или более видов Akkermansia или Parabacteroides. В другом аспекте пробиотик выбран из группы, состоящей из двух или более видов Akkermansia или Parabacteroides. В другом аспекте пробиотик выбран из группы, состоящей из трех или более видов Akkermansia или Parabacteroides. В другом аспекте пробиотик выбран из группы, состоящей из четырех или более видов Akkermansia или Parabacteroides. В другом аспекте пробиотик выбран из группы, состоящей из пяти или более видов Akkermansia или Parabacteroides. В другом аспекте пробиотик выбран из группы, состоящей из шести или более видов Akkermansia или Parabacteroides. В другом аспекте пробиотик выбран из группы, состоящей из 1-3, 3-5, 5-8 или 8-10 видов Akkermansia или Parabacteroides. Пробиотик можно вводить в виде разовой дозы или в виде нескольких доз. При представлении в виде отдельной композиции, одна композиция может содержать один пробиотик или смесь пробиотиков. При представлении нескольких композиций каждая композиция может содержать один пробиотик или смесь пробиотиков.

[00409] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой пребиотик. Пребиотик представляет собой соединение или соединения (например, содержащие одно или более питательных веществ), вводимых субъекту для обеспечения роста, пролиферации или активности одного или более микроорганизмов (например, бактерий) в кишечнике субъекта (например, посредством обеспечения метаболизма субстрата одним или более микроорганизмами). Без ограничения какой-либо теорией, пребиотики можно добавлять в фармацевтическую композицию для дополнения питательными веществами бактерий в

эндогенном микробиоме субъекта и/или в самой фармацевтической композиции, например для стимуляции роста или активности одного или более штаммов некультивированной популяции фекальных бактерий и/или одного или более бактериальных изолятов. Кроме того, один или более пребиотиков можно добавлять в композицию к буферу для защиты от «шока» бактериальных клеток при переносе данных клеток в новую среду, например, после выделения и/или очистки некультивированной популяции фекальных бактерий, или до или после замораживания, лиофилизации, сушки распылением, восстановления в растворе и т. д.

[00410] Неограничивающие примеры пребиотиков, которые можно добавлять в фармацевтическую композицию или вводить субъекту, включают аминокислоты, молочную кислоту, нитрат аммония, амилозу, ячменную мульчу, биотин, карбонат, целлюлозу, хитин, холин, фруктоолигосахариды (FOS), фруктозу, галактоолигосахариды (GOS), глюкозу, глицерин, гетерополисахарид, гистидин, гомополисахарид, гидроксиапатит, инулин, изомальтулозу, лактозу, лактулозу, мальтодекстрины, мальтозу, манноолигосахариды, азот, олигодекстрозу, олигофруктозы, инулин, обогащенный олигофруктозой, олигосахариды, пектин, фосфатные соли, фосфор, полидекстрозы, полиолы, калий, калий, нитрат натрия, крахмал, сахарозу, серу, Sunfiber, тагатозу, тиамин, транс-галактоолигосахариды, трегалозу, витамины, растворимый в воде углевод и/или ксилоолигосахариды (XOS) и их комбинацию. Иллюстративные пребиотики включают сложные углеводы, аминокислоты, пептиды или другие незаменимые питательные компоненты для выживания бактериальной композиции.

[00411] В одном аспекте субъекта предварительно не лечили пребиотическим питательным веществом до лечения фармацевтической композицией. В другом аспекте фармацевтическая композиция не дополнена пребиотическим питательным веществом.

[00412] В вариантах осуществления пребиотик можно добавлять (например, в сухой или жидкой форме) в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, например композицию, содержащую один или более бактериальных изолятов.

[00413] Альтернативно или дополнительно, пребиотик может быть включен (например, в сухой или жидкой форме) в отдельную фармацевтическую композицию, не содержащую микробное терапевтическое средство.

[00414] Пребиотик может быть предоставлен субъекту до, одновременно, и/или после введения фармацевтической композиции, содержащей микробное терапевтическое средство (например, один или более бактериальных изолятов), либо в той же фармацевтической композиции, либо в отдельной фармацевтической композиции.

[00415] Пребиотик можно вводить в виде разовой дозы или в виде

нескольких доз. При представлении в виде отдельной композиции, одна композиция может содержать один пребиотик или смесь пребиотиков. При представлении нескольких композиций каждая композиция может содержать один пребиотик или смесь пребиотиков.

[00416] Например, при предоставлении нескольких доз, первая композиция, содержащая пребиотик, может включать один конкретный пребиотик, например инулин, а вторая композиция может включать второй конкретный пребиотик, например пектин. Альтернативно, первая композиция может включать смесь пребиотиков, например инулин и пектин, а вторая композиция может включать другую смесь пребиотиков, например инулин и FOS. Первая композиция может включать смесь пребиотиков, а вторая композиция может включать один конкретный пребиотик.

[00417] Количество пребиотика, предоставляемого субъекту/пациенту и/или включаемого в композицию, зависит от конкретного пребиотика, конкретного бактериального штамма полезной бактерии и/или болезненного состояния субъекта/пациента.

[00418] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой противодиарейное средство. Противодиарейные средства, подходящие для применения, включают, без ограничения, ингибиторы DPP-IV, природные опиоиды, такие как простая настойка опия, камфарная настойка опия и кодеин, синтетические опиоиды, такие как дифеноксилат, дифеноксин и лоперамид, субсалицилат висмута, ланреотид, вапреотид и октреотид, антагонисты motiln, ингибиторы COX2, такие как целекоксиб, глутамин, талидомид и традиционные противодиарейные средства, такие как каолин, пектин, берберин и мускариновые средства.

[00419] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой анальгетик. Анальгетики, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, включают, без ограничения, морфин, кодеин, героин, метадон и родственные соединения, тебаин, орпиавин и их производные, бупренорфин, пиперидины, морфинаны, бензоморфаны, тетрагидроизохинолины, тиамбутаны, бензиламины, тилидин, виминол, нефопам, капсаицин(8-метил-N-ванилил-6E-ноненамид), «синтетический» капсаицин(N-ванилилнонамид) и родственные соединения.

[00420] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антибактериальное средство, которое включает, без ограничения, антибиотики цефалоспоринового ряда (цефалексин, цефуроксим, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил и цефтобипрол); фторхинолоновые антибиотики (ципро, левахин, флоксин,

теквин, авелокс и норфлокс); тетрациклиновые антибиотики (тетрациклин, миноциклин, окситетрациклин и доксициклин); пенициллиновые антибиотики (амоксициллин, ампициллин, пенициллин V, диклоксациллин, карбенициллин, ванкомицин, метициллин); монобактамные антибиотики (азтреонам); и карбапенемовые антибиотики (эртапенем, дорипенем, имипенем/циластатин и меропенем). В некоторых вариантах осуществления антибактериальное средство может быть любым из пенициллиновых, цефалоспориновых, монобактамовых и карбапенемовых антибиотиков.

[00421] В одном аспекте способ дополнительно включает предварительное лечение субъекта антибиотической композицией перед введением терапевтической бактериальной композиции или композиции микробиоты. В одном аспекте антибиотическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит антибиотик, выбранный из группы, состоящей из рифабутина, кларитромицина, клофазимина, ванкомицина, рифампицина, нитроимидазола, хлорамфеникола и их комбинации. В другом аспекте антибиотическая композиция, которую вводят в соответствии с настоящим изобретением, содержит антибиотик, выбранный из группы, состоящей из рифаксимина, производного рифамицина, рифампицина, рифабутина, рифапентина, рифалазила, бикозамицина, аминогликозида, гентамицина, неомицина, стрептомицина, паромомицина, вердамицина, мутамицина, сизомицина, нетилмицина, ретимицина, канамицина, азтреонама, азтреонама макролида, кларитромицина, диритромицина, рокситромицина, телитромицина, азитромицина, субсалицилата висмута, ванкомицина, стрептомицина, фидаксомицина, амикацина, арбекацина, неомицина, нетилмицина, паромомицина, родострептомицина, тобрамицина, апрамицина и их комбинации. В другом аспекте субъекта не подвергают предварительному лечению антибиотической композицией до введения терапевтической бактериальной композиции или композиции микробиоты. В другом аспекте фармацевтическая композиция не дополнена антибиотической композицией. В дополнительном аспекте способ дополнительно включает предварительное лечение субъекта противовоспалительным лекарственным средство до введения терапевтической бактериальной композиции или композиции микробиоты. В еще дополнительном аспекте субъекта не подвергают предварительному лучению противовоспалительным средством до введения терапевтической бактериальной композиции или композиции микробиоты. В другом аспекте терапевтическая бактериальная композиция или композиция микробиоты не дополнена противовоспалительным средством.

[00422] Для всех композиций и способов дополнительного терапевтического средства нацеливание на различные части ЖК тракта можно применять, как описано в

настоящем документе.

Способы лечения

[00423] Один аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения или предупреждения воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту множества бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Bacteroides stercoris и по меньшей мере два из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale, причем по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из образцов стула различных доноров-людей.

[00424] В вариантах осуществления Bacteroides stercoris включает последовательность рибосомной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) 16S, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 13. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере два, или по меньшей мере три, или по меньшей мере четыре, или по меньшей мере пять, или по меньшей мере шесть, или по меньшей мере семь, или по меньшей мере восемь, или по меньшей мере девять, или каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[00425] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере четыре из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере пять из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере шесть из Bacteroides

cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере семь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере восемь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[00426] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидными последовательностями, выбранными из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 7, 8, 11, 14, 18, 19, 20, 22 и 23.

[00427] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает: (a) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 1 и/или 7, (b) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 2, (c) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 3, (d) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 8, (e) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 11, (f) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 13,

(g) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 14, (h) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 18, (i) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 19, (j) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 20, и/или (k) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична последовательности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 22 и/или 23.

[00428] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterium prausnitzii, причем по меньшей мере два бактериальных изолята содержат различные последовательности 16S рРНК. В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterium prausnitzii, содержат последовательности 16S рРНК, которые по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентичны по последовательности с нуклеотидными последовательностями SEQ ID NO: 1 и/или 7. В вариантах осуществления по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterim prausnitzii, выделены из стула различных доноров-людей.

[00429] В данном документе раскрыты способы предупреждения или лечения расстройства, связанного с дисбиозом кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества любой раскрытой в данном документе фармацевтической композиции. В вариантах осуществления расстройство выбрано из воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), синдрома раздраженного кишечника (СРК), инфекции C. difficile (CDI), связанного с C. difficile заболевания (CDAD) и неблагоприятного эффекта, вызванного приемом антибиотиков. В вариантах осуществления расстройство представляет собой ВЗК, выбранное из язвенного колита (ЯК), болезни Крона (БК) и паучита. В вариантах осуществления способ обеспечивает

лечение или предупреждение нозокомиальной инфекции и/или вторичной возникшей инфекции и/или лечение и/или предупреждение избыточного роста одного или более патогенных микроорганизмов в ЖК тракте субъекта. В вариантах осуществления способ включает сохранение нормальной кишечной микробиоты. В вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту по меньшей мере одного пребиотика.

[00430] В различных вариантах осуществления, представленных в данном документе, представлен способ модуляции микробиома субъекта, нуждающемуся в этом, для обеспечения или сохранения экологического баланса, включающий введение субъекту композиции, описанной в данном документе. Например, в различных вариантах осуществления представлены способы уменьшения или подавления одной или более патогенных бактерий посредством введения композиции, описанной в данном документе. В различных вариантах осуществления введение одного или более бактериальных изолятов, описанных в данном документе, увеличивает рост по меньшей мере одного типа бактерий, не обнаруживаемых в ЖК тракте пациента, до введения и которые являются непатогенными в различных вариантах осуществления.

[00431] В различных вариантах осуществления в данном документе представлен способ сохранения или усиления экологического контроля кишечных патогенов или патобионтов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту композиции, описанной в данном документе.

[00432] В различных вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения заболевания или состояния, связанного с дисбиозом ЖК тракта у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), например болезнь Крона, колит (например, ЯК или микроскопический колит) или паучит. ВЗК представляет собой группу воспалительных состояний толстого кишечника и, в некоторых случаях, тонкого кишечника. Примеры ВЗК, которые можно излечивать композициями, составами и способами, описанными в данном документе, включают, без ограничения, болезнь Крона, ЯК, паучит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром Бехчета, инфекционный колит и недифференцированный колит. В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения ЯК, включающий введение композиции, описанной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В другом варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения БК, включающий введение композиции, описанной в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту. В следующем варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения

паучита, включающий введение композиции, описанной в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту.

[00433] В различных вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения ЯК у нуждающегося в этом субъекта. ЯК является одной из форм ВЗК. Он представляет собой хроническое заболевание толстого кишечника, при котором слизистая оболочка толстого кишечника воспаляется и появляются крошечные открытые раны или язвы, которые выделяют гной и слизь. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут улучшать, уменьшать или устранять воспаление и/или изъязвление, связанные с ЯК. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут улучшать, уменьшать или устранять один или более симптомов, связанных с ЯК, включая, без ограничения, дискомфорт или боль в животе, частое опорожнение толстой кишки, потеря испражнения и неотложная дефекация, постоянная диарея, кровавый стул, потеря аппетита и потеря веса. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут снижать или предупреждать задержку роста и развития у детей, больных ЯК.

[00434] В различных вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения ЯК у нуждающегося в этом субъекта. Например, успешное лечение субъекта можно измерять с использованием представленных ниже индексов, например, настоящие способы вызывают изменение порога оценки активности субъекта с тяжелой на умеренную, легкую или ремиссию; или вызвать изменение оценки пациента с умеренной на легкую или ремиссию; или вызвать изменение оценки пациента с легкой на ремиссию:

Индекс	Оцениваемые параметры	Система подсчета баллов	Пороговые значения оценки активности			
			Ремиссия	Легкая	Средний	Сильная
Шкала Мейо	Частота стула Ректальное кровотечение Общая оценка врача Ректороманос	Совокупная оценка	0–2	3–5	6–10	11–12

Индекс	Оцениваемые параметры	Система подсчета баллов	Пороговые значения оценки активности			
			Ремиссия	Легкая	Средний	Сильная
	копия					
UCDAI	Частота стула Ректальное кровотечение Общая оценка врача Ректороманоскопия	Совокупная оценка	0–2	3–8		9–12
Шкала Rachmilewitz (CAI)	Частота опорожнения кишечника Кровь в стуле Общая оценка врача Боль в животе/спазмы Температура EIM Лабораторные показатели (СОЭ, гемоглобин)	Совокупная оценка	0–4	5–10	11–17	>17
Индекс Пауэлла-Така (индекс St Mark’s)	Самочувствие Боль в животе Частота опорожнения кишечника	Совокупная оценка	≤3	4–10	11–14	>14

Индекс	Оцениваемые параметры	Система подсчета баллов	Пороговые значения оценки активности			
			Ремиссия	Легкая	Средний	Сильная
	Консистенция стула Кровотечение Анорексия Тошнота/рвота Болезненность живота Глазные, суставные, ротовые или кожные осложнения Температура Ректороманоскопия					
SCCAI (Walmsley)	Частота опорожнения кишечника (днем) Частота опорожнения кишечника (ночью) Срочность дефекации Кровь в стуле Самочувствие Внекишечные	Совокупная оценка	≤2 <2,5	3–20		

Индекс	Оцениваемые параметры	Система подсчета баллов	Пороговые значения оценки активности			
			Ремиссия	Легкая	Средний	Сильная
	особенности					
Индекс Лихтигера	Частота диареи Ночная диарея Видимая кровь (% испражнений) Недержание кала Боль в животе/спазмы Самочувствие Болезненность живота Потребность в противодиарейных препаратах	Совокупная оценка	≤3	4–8	9–14	>14
Индекс Seo	Частота опорожнения кишечника Кровь в стуле СОЭ Гемоглобин Альбумин	Совокупная оценка для компонентов с разным взвешенным значением (+ константа для	<108 <120	<150	150–220	>220

Индекс	Оцениваемые параметры	Система подсчета баллов	Пороговые значения оценки активности			
			Ремиссия	Легкая	Средний	Сильная
		получения среднего значения, максимально близкого к критериям Трулава-Уиттса)				

[00435] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, для лечения СРК у нуждающегося в этом субъекта. СРК является распространенным заболеванием, которое поражает толстый кишечник и может вызывать спазмы, боли в животе, вздутие живота, газообразование, диарею и запор. СРК классифицируют по преобладающему симптому диареи (СРК с преобладанием диареи, СРК-D), запоров (СРК с преобладанием запоров, СРК-С) или смешанных симптомов (СРК с чередованием запоров и диареи, СРК-А). Способы, описанные в данном документе, могут быть эффективными в лечении одного или более из СРК-D, СРК-С и/или СРК-А. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе (например, включающие введение композиции, описанной в данном документе), могут уменьшать или устранять один или более симптомов, связанных с одним или более из СРК-D, СРК-С и/или СРК-А.

[00436] В вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения заболевания/расстройства, связанного с наличием патологической кишечной микрофлоры (например, дисбиоза кишечника) у нуждающегося в этом субъекта. Заболевание/расстройство может быть выбрано из желудочно-кишечного расстройства, включая синдром раздраженного кишечника или спастическую толстую кишку, функциональное заболевание кишечника (FBD), включая FBD с преобладанием запоров, FBD с преобладанием боли, FBD с преобладанием боли в верхней части живота,

неязвенную диспепсию (NUD), гастроэзофагеальный рефлюкс, воспалительное заболевание кишечника, включая болезнь Крона, язвенный колит, недифференцированный колит, коллагенозный колит, микроскопический колит, хроническую инфекцию Clostridium difficile, псевдомембранозный колит, слизистый колит, связанный с приемом антибиотиков колит, идиопатический или простой запор, дивертикулез, связанная со СПИДом энтеропатия, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, глютеновую болезнь, полипоз кишечника, полипы толстой кишки, хронический идиопатический псевдообструктивный синдром и токсический мегаколон.

[00437] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения расстройства, связанного с расстройством печени у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры расстройства печени включают первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), жировую дистрофию печени и криптогенный цирроз. В вариантах осуществления такие заболевания/расстройства связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00438] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения ревматического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры ревматического расстройства включают ревматоидный артрит, неревматоидный артрит, артрит с положительным неревматоидным фактором, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Лайма и синдром Рейтера. В вариантах осуществления такие заболевания/расстройства связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00439] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения иммуноопосредованного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры иммуноопосредованного расстройства включают гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром, ювенильный сахарный диабет, смешанную криоглобулинемию, полиартериит, семейную средиземноморскую лихорадку, амилоидоз, склеродермию, системную красную волчанку, синдром Бехчета. В вариантах осуществления такие заболевания/расстройства связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00440] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения аутоиммунного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры аутоиммунного расстройства включают следующие: острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона,

агаммаглобулинемия, очаговая алопеция, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-ГБМ/анти-ТБМ-нефрит, антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунная апластическая анемия, аутоиммунная дизавтономия, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунная гиперлипидемия, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (АТР), аутоиммунное заболевание щитовидной железы, аутоиммунная крапивница, аксональные и нейрональные невропатии, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатия, болезнь Кастлемана, глютеновая болезнь, болезнь Шагаса, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО), синдром Чарга-Стросса, рубцовый пемфигоид/доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, болезнь Крона, синдром Когана, болезнь холодовых агглютининов, врожденная блокада сердца, миокардит Коксаки, CREST-болезнь, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, демиелинизирующие невропатии, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (оптикомиелит), дискоидная волчанка, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узловатая эритема, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эванса, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулодинфрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом (ГПА), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическая анемия, пурпура Шенлейна-Геноха, герпес беременных, гипогаммаглобулинемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), IgA-нефропатия, IgG4-ассоциированное склерозирующее заболевание, иммунорегуляторные липопротеины, миозит с тельцами включения, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный идиопатический артрит, ювенильный миозит, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, плоский лишай, склеротический лишай, деревянистый конъюнктивит, линейная болезнь IgA (LAD), волчанка (системная красная волчанка), хроническая болезнь Лайма, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит, смешанная болезнь соединительной ткани (СЗСТ), язва Мурена, болезнь Мухи-Габермана, рассеянный склероз, тяжелая миастения, миозит, нарколепсия, оптикомиелит (Девика), нейтропения, глазной рубцовый пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм, синдром PANDAS (детское аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококком),

паранеопластическая дегенерация мозжечка, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), синдром Парри-Ромберга, синдром Парсоннеджа-Тернера, воспаление pars plana (периферический увеит), пузырчатка, периферическая невропатия, перивенозный энцефаломиелит, пернициозная анемия, синдром POEMS, узелковый полиартериит, аутоиммунные полигландулярные синдромы I, II и III типа, ревматическая полимиалгия, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардиотомный синдром, прогестеродиновый дерматит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), псориаз, псориатический артрит, идиопатический легочный фиброз, гангренозная пиодермия, чистая эритроцитарная аплазия, феномен Рейно, реактивный артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, ретроперитодинальный фиброз, ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермия, синдром Шегрена, аутоиммунная реакция сперматозоидов и яичек, синдром ригидности, подострый инфекционный эндокардит (SBE), синдром Сусака, симпатическая офтальмия, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит, сахарный диабет 1 типа, бронхиальная астма, язвенный колит, недифференцированная болезнь соединительной ткани (НДСТ), увеит, васкулит, везикулобуллезный дерматоз, витилиго и гранулематоз Вегенера. В вариантах осуществления такие расстройства связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00441] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения неврологического синдрома у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры неврологического синдрома включают синдром хронической усталости, мигрень, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, тяжелую миастению, синдром Гийена-Барре, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию и другие дегенеративные расстройства. В вариантах осуществления такие синдромы связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00442] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения психиатрического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры психиатрического расстройства включают хроническую депрессию, шизофрению, психотические расстройства, маниакально-депрессивный психоз; регрессивные расстройства, в том числе синдром Аспергера, синдром Ретта, расстройства с дефицитом внимания и гиперактивностью (СДВГ), и расстройства с дефицитом внимания (СДВ);

регрессивное расстройство; аутизм; синдром внезапной детской смерти (СВДС); нервную анорексию. В вариантах осуществления такие заболевания/расстройства связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00443] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения дерматологического состояния у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры дерматологического состояния включают хроническую крапивницу, акне, герпетиформный дерматит и васкулитные расстройства. В вариантах осуществления такие заболевания/расстройства связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00444] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого и/или сосудистого расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления такие заболевания/расстройства связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00445] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения инфекции кровотока (BSI) у субъекта, нуждающегося в этом. Пациенты с риском таких BSI включают, без ограничения, пациентов с трансплантацией паренхиматозных органов; пациентов с хронической болезнью почек, например на гемодиализе; и онкологических пациентов. В вариантах осуществления такие BSI связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00446] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения катетерной или внутрисосудистой инфекции (например, инфекции центрального катетера) у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления такие инфекции связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00447] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения инфекции кожи или мягких тканей у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления такие инфекции связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00448] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения инфекция в области хирургического вмешательства у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления такие инфекции связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00449] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения инфекции мочевыводящих путей (например, антибиотикорезистентных инфекций мочевыводящих

путей и катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей) у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления такие инфекции связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00450] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения раневой инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления такие инфекции связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00451] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры инфекции включают антибиотикорезистентную инфекцию и антибиотикочувствительную инфекцию. В вариантах осуществления такие инфекции связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00452] В вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы, описанные в данном документе, могут обеспечивать излечение или предупреждение менингита. В вариантах осуществления менингит связан с дисбиозом кишечника субъекта.

[00453] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения пневмонии, например ассоциированной с искусственной вентиляцией легких пневмонии у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления пневмония связана с дисбиозом кишечника субъекта.

[00454] В вариантах осуществления композиции, составы и способы, описанные в данном документе, можно применять у пациентов, находящихся в амбулаторных условиях, госпитализированных и/или в учреждениях длительного ухода. Такие группы пациентов подвержены риску внутрибольничных инфекций. В вариантах осуществления такие инфекции связаны с дисбиозом кишечника субъекта.

[00455] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения первичного склерозирующего холангита (PSC) у субъекта, нуждающегося в этом. Например, один или более бактериальных изолятов, представленных в фармацевтической композиции, вводимой субъекту, могут заменять дисбиотический кишечный микробиом здоровым сообществом, тем самым, по меньшей мере, уменьшая воспаление желчных протоков и/или улучшая функцию печени.

[00456] В вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения острой кишечной

инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры острой кишечной инфекции включают острый геморрагический понос (например, дизентерию), острую водянистую диарею (например, холеру), колит, ассоциированный с ингибитором иммунных контрольных точек, диарею вследствие пищевого отравления, стойкую диарею и диарею путешественников. В вариантах осуществления диарея связана с дисбиозом кишечника субъекта.

[00457] В различных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, может уменьшать, улучшать или устранять один или более симптомов, связанных с описанным в данном документе состоянием, заболеванием или расстройством. Иллюстративные симптомы включают, без ограничения, диарею, кровавый стул, язвы во рту, перианальное заболевание, боль в животе, спазмы в животе, лихорадку, усталость, потерю веса, дефицит железа, анемию, потерю аппетита, потерю веса, анорексию, задержку роста, задержку полового развития, воспаление кожи, глаз, суставов, печени и желчных протоков. В вариантах осуществления симптом связан с дисбиозом кишечника субъекта.

[00458] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения инфекции патогенными бактериями и/или ингибирования роста или уменьшения количества патогенных бактерий в ЖК тракте субъекта, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления патогенные бактерии представляют собой энтеробактерии, например Salmonella. В различных вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для смягчения или предупреждения чрезмерного роста различных бактерий группы кишечной палочки в кишечнике пациента (включая вирулентные и/или антибиотикорезистентные бактерии группы кишечной палочки). Иллюстративные бактерии группы кишечной палочки включают Citrobacter, Enterobacter, Hafnia, Kelbsiella и Escherichia. В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, описанные в данном документе, предупреждают или уменьшают вторичные инфекции с резистентными микроорганизмами.

[00459] В других вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения инфекционного заболевания кишечника у субъекта, нуждающегося в этом. Неограничивающие примеры инфекционного заболевания кишечника включают CDI и/или CDAD, нозокомиальной инфекции, вторичной возникающей инфекции, амебиаза, кишечного туберкулеза или паразитарного заболевания. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения или предупреждения

CDI и/или CDAD, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе, субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом. В различных вариантах осуществления CDI или CDAD включают одно или более из следующих: диарея вследствие C. difficile (CDD), воспалительное заболевание кишечника вследствие C. difficile, колит, псевдомембранозный колит, лихорадка, боль в животе, обезвоживание и нарушение электролитов, мегаколон, перитонит и перфорация и/или разрыв толстого кишечника.

[00460] В различных вариантах осуществления композицию, описанную в данном документе, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения или предупреждения заболевания или состояния, связанного с дисбиозом ЖК тракта в контексте первоначального появления или рецидива/повторного появления (например, вследствие продолжения или возобновления антибактериальной терапии). Например, у субъекта, ранее страдавшего дисбиозом ЖК тракта, фармацевтическую композицию или состав по настоящему изобретению можно вводить при первых симптомах рецидива у субъекта. В качестве неограничивающего примера, симптомы рецидива включают в легком случае около 5 до около 10 водянистых испражнений в день, без существенной лихорадки, и только легкие спазмы в животе, в то время как анализы крови могут показать небольшое повышение количества лейкоцитов до около 15000 (нормальные уровни до около 10000), а в тяжелых случаях более около 12 водянистых испражнений в день, тошнота, рвота, высокая температура (например, около 102-104°F), ректальное кровотечение, сильную боль в животе (например, болезненность), вздутие живота и высокий уровень лейкоцитов (например, от около 15000 до около 40000).

[00461] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения субъекта или пациента, который страдает или предрасположен к заболеванию или состоянию, связанному с дисбиозом ЖК тракта. Например, субъект может проходить или прошел начальную и/или дополнительную терапию, которая делает субъекта восприимчивым к заболеванию или состоянию, связанному с дисбиозом ЖК тракта. В некоторых вариантах осуществления субъект проходит лечение или прошел лечение антибиотиком. Например, субъект мог принимать антибиотики в течение последних около 30 дней и/или имеет слабую иммунную систему (например, вследствие хронического заболевания). В другом примере пациент мог недавно находиться в стационаре, в том числе в реанимационном отделении. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способ включает введение композиции, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения нозокомиальной инфекции и/или вторичной возникающей инфекции и/или

внутрибольничной инфекции (HAI) у субъекта, нуждающегося в этом.

[00462] В различных вариантах осуществления в данном документе описаны способы лечения неблагоприятных эффектов, вызванных приемом антибиотиков, в ЖК тракте, включающие введение эффективного количества микробного терапевтического средства (например, одного или более бактериальных изолятов) субъекту, нуждающемуся в этом. В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы предупреждения неблагоприятного эффекта, вызванного приемом антибиотиков, в ЖК тракте, включающие введение эффективного количества микробного терапевтического средства субъекту, нуждающемуся в этом.

[00463] В другом аспекте фармацевтическую композицию или множество фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, можно применять для производства лекарственного препарата, например, для лечения описанного в данном документе состояния, заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. В различных вариантах осуществления бактериальные изоляты, описанные в данном документе, защищают кишечный микробиом от вызванного антибиотиками повреждения. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут обеспечивать лечение или предупреждение неблагоприятного эффекта, связанного с приемом антибиотиков, включая, без ограничения, заболевание и/или симптомы диареи, тошноты, рвоты, субъективного расстройства вкуса, колита и псевдомембранозного колита. В одном варианте осуществления способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения или предупреждения связанной с приемом антибиотиков диареи (AAD).

[00464] Способы измерения изменения и/или улучшения функции ЖК тракта могут включать, без ограничения: эндоскопию для прямого исследования эпителия и слизистой оболочки; гистологическую оценку и/или забор ткани для прямой оценки структурных изменений и/или иммунных биомаркеров; анализы мочи для оценки проницаемости с невсасывающимися сахарами и уровнями LPS; анализы стула для оценки воспаления и/или изменения микробиоты (например, посредством ПЦР); и/или анализы крови для оценки специфических маркеров, включая количество клеток CD4+, количество клеток Th17 и/или уровень LPS.

[00465] В вариантах осуществления в настоящем раскрытии представлен способ лечения расстройства (например,инфекции C. difficile, расстройства аутического спектра (PAC), воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона или другого показания, приведенного в данном документе) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтически

активной дозы фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В вариантах осуществления в настоящем раскрытии представлен способ лечения расстройства (например,инфекции C. difficile, PAC, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона) у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает ежедневное введение субъекту фармацевтически активной дозы фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере двух последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза, три раза, четыре раза или пять раз в неделю в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение не более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных дней или недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель или месяцев. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере один раз в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных месяцев или лет, хронически на протяжении всей жизни субъекта или в течение неопределенного периода времени.

[00466] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере два раза в сутки в течение по меньшей мере двух последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение не более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных дней или недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель или месяцев. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных месяцев или лет, хронически на протяжении всей жизни субъекта или в течение неопределенного периода времени.

В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере три раза в сутки в течение по меньшей мере двух последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в сутки в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 последовательных дней. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в сутки в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в сутки в течение не более 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 последовательных дней или недель. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в сутки в течение не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных недель или месяцев. В вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере три раза в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных месяцев или лет, хронически на протяжении всей жизни субъекта или в течение неопределенного периода времени.

[00467] В вариантах осуществления в настоящем раскрытии представлен способ лечения расстройства (например, инфекции C. difficile, PAC, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает пероральное введение субъекту фармацевтически активной дозы фармацевтической композиции, содержащей один или более живых непатогенных бактериальных изолятов, описанных в данном документе, причем дозу вводят по графику дозирования по меньшей мере один или два раза в сутки в течение по меньшей мере трех последовательных дней или недель. В вариантах осуществления дозу вводят по меньшей мере один раз, два раза или три раза в сутки в течение периода от 1 до 12 недель, от 2 до 12 недель, от 3 до 12 недель, от 4 до 12 недель, от 5 до 12 недель, от 6 до 12 недель, от 7 до 12 недель, от 8 до 12 недель, от 9 до 12 недель, от 10 до 12 недель, от 1 до 2 недель, от 2 до 3 недель, от 3 до 4 недель, от 4 до 5 недель, от 5 до 6 недель, от 6 до 7 недель, от 7 до 8 недель, от 8 до 9 недель, от 9 до 10 недель или от 10 до 11 недель.

[00468] В вариантах осуществления в настоящем раскрытии представлен способ лечения расстройства (например, инфекции C. difficile, PAC, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона) у субъекта, нуждающегося

в этом, причем способ включает комбинированное лечение или терапию. Например, способ может включать двойную комбинированную терапию, тройную комбинированную терапию или четвертичную комбинированную терапию.

[00469] В еще другом аспекте в данном документе описано множество фармацевтических композиций, например две или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для применения в предупреждении или лечении состояния, заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления первая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих первую характеристику, а вторая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих вторую характеристику. В вариантах осуществления первая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих первую характеристику, вторая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих вторую характеристику, и третья композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих третью характеристику. В вариантах осуществления первая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих первую характеристику, вторая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих вторую характеристику, третья композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих третью характеристику, и четвертая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, имеющих четвертую характеристику. В контексте данного документа характеристика бактериального изолята может включать, например: способность бактериального изолята продуцировать или усиливать продукцию по меньшей мере одной короткоцепочечной жирной кислоты (SCFA) в кишечнике субъекта, которому вводят композицию (например, представленного бактериальными изолятами, приведенными в таблице 2); способность бактериального изолята модулировать продукцию цитокина в эукариотической клетке (например, клетке-хозяине субъекта, которому вводят композицию) (например, представленного бактериальными изолятами, приведенными в таблице 3); соответствие бактериальному штамму, в большем количестве содержащемуся у здорового субъекта относительно пациента с ЯК (например, бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 97% идентична последовательности 16S рРНК бактериального штамма) (например, представленного бактериальными изолятами, приведенными в таблице 4); способность продуцировать арильный углеводород, способный связываться с AhR и активировать его в клетке-хозяине субъекта (например, представленного бактериальными изолятами, приведенными в таблице 6); и их комбинацию.

[00470] В данном документе представлен способ предупреждения или

лечения состояния, заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, содержащих один или более бактериальных изолятов, раскрытых в данном документе. В одном варианте осуществления способ включает введение субъекту одного или более бактериальных изолятов, содержащих последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1. В одном варианте осуществления способ включает введение субъекту одного или более бактериальных изолятов, содержащих последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в любой из таблицы 2, таблицы 3 или таблицы 4. В одном варианте осуществления способ включает введение субъекту одного или более бактериальных изолятов, содержащих последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6.

[00471] В одном варианте осуществления способ включает введение субъекту множества бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов, представленных в любой из таблиц 7-43. В одном варианте осуществления способ включает введение субъекту одного или более бактериальных изолятов, содержащих последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 44.

[00472] В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов, вводимых субъекту в способе, описанном в данном документе, вводят в одной фармацевтической композиции. В вариантах осуществления множество бактериальных изолятов, вводимых субъекту в способе, описанном в данном документе, вводят в отдельных фармацевтических композициях. Например, способ может включать введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества множества фармацевтических композиций, например двух или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. Множество фармацевтических композиций может быть представлено одновременно или последовательно. Таким образом, если субъект подлежит лечению, например, тремя бактериальными изолятами, первая композиция может содержать два бактериальных изолята, и вторая композиция может содержать третий бактериальный изолят. В другом примере, если субъект подлежит лечению тремя бактериальными

изолятами, первая композиция может содержать первый бактериальный изолят, вторая композиция может содержать второй бактериальный изолят, и третья композиция может содержать третий бактериальный изолят.

[00473] В вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения расстройства, заболевания или состояния, включающего дисбиоз кишечной микробиоты у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, описанной в данном документе, причем фармацевтическая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, при этом каждый из одного или более бактериальных изолятов вводят в конкретной дозе (например, с конкретным числом клеток или конкретным числом живых клеток). В одном варианте осуществления способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей один или более бактериальных изолятов, причем один или более бактериальных изолятов включает один или более из O. splanchnicus, B. cellulosilyticus, A. shahii, A. muciniphila, R. faecis, F. prausnitzii, E. rectale, и S. variabile, при этом каждый из одного или более бактериальных изолятов вводят в дозировке по меньшей мере 10^7 клеток, от 10^7 до 10^8 клеток, не более10^8 клеток, по меньшей мере 10^8 клеток, от 10^8 до 10^9 клеток, не более 10^9 клеток, по меньшей мере 10^9 клеток, от 10^9 до 10^{10} клеток, не более 10^{10} клеток, по меньшей мере 10^{10} клеток, от 10^{10} до 10^{11} клеток, не более 10^{11} клеток, по меньшей мере 10^{11} клеток, от 10^{11} до 10^{12} клеток, не более 10^{12} клеток и по меньшей мере 10^{12} клеток.

[00474] В другом аспекте в данном документе раскрыто множество фармацевтических композиций, например две или более фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, для применения в предупреждении или лечении состояния, заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. В вариантах осуществления первая композиция содержит один или более бактериальных изолятов, описанных в данном документе. В вариантах осуществления вторая композиция содержит некультивированную фекальную микробиоту (например, по существу полную фекальную микробиоту, очищенную от образца стула) или препарат некультивированных фекальных бактерий. Субъекта можно лечить первой и второй композициями в любом порядке для лечения или предупреждения расстройства. Например, в одном варианте осуществления субъекта лечат композицией, содержащей некультивированную фекальную микробиоту (или препарат некультивированных фекальных бактерий), а затем композицией, содержащей один или более бактериальных изолятов. В другом варианте осуществления субъекта лечат композицией, содержащей один или более бактериальных изолятов, а затем композицией, содержащей некультивированную фекальную микробиоту (или

препарат некультивированных фекальных бактерий). В других вариантах осуществления субъекта можно лечить композицией, содержащей один или более бактериальных изолятов, и композицией, содержащей некультивированную фекальную микробиоту (или препарат некультивированных фекальных бактерий) одновременно (например, с композицией, содержащей как бактериальный(-е) изолят(-ы), так и некультивированную фекальную микробиоту (или препарат некультивированных фекальных бактерий), или с несколькими композициями, каждая из которых содержит один из бактериального(-ых) изолята(-ов) или некультивированную фекальную микробиоту или препарат некультивированных фекальных бактерий).

[00475] В одном варианте осуществления способ лечения или предупреждения состояния, заболевания или расстройства субъекта включает введение субъекту: (i) фармацевтической композиции, содержащей один или более бактериальных изолятов; и (ii) некультивированной фекальной микробиоты или препарата некультивированных фекальных бактерий. Например, один или более бактериальных изолятов можно вводить до или после некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий), или одновременно (например, в различных композициях или вместе в одной композиции). В другом варианте осуществления способ лечения расстройства субъекта включает введение субъекту: (i) фармацевтической композиции, содержащей один или более бактериальных изолятов; и (ii) одного или более антибиотиков. Например, один или более бактериальных изолятов можно вводить до или после некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий), или одновременно (например, в различных композициях или вместе в одной композиции). Как правило, антибиотик вводят субъекту до введения одного или более бактериальных изолятов, для очистки кишечника субъекта от вредных и/или патогенных бактерий перед пополнением кишечника бактериями из бактериального(-ых) изолята(-ов). В одном варианте осуществления способ лечения расстройства субъекта включает введение субъекту: (i) фармацевтической композиции, содержащей один или более бактериальных изолятов; и (ii) пребиотика. Например, один или более бактериальных изолятов можно вводить до или после пребиотика, или одновременно (например, в различных композициях или вместе с одной композицией). Для каждого из приведенных выше примеров также следует понимать, что любой данный компонент в способе лечения можно вводить несколько раз. Например, некультивированную фекальную микробиоту (или препарат некультивированных фекальных бактерий) можно вводить субъекту, с последующим одним или более бактериальными изолятами, с последующим вторым введением некультивированной

фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий).

[00476] В одном варианте осуществления способ лечения или предупреждения состояния, заболевания или расстройства у субъекта включает введение субъекту: (i) фармацевтической композиции, содержащей один или более бактериальных изолятов; (ii) некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий); и (iii) одного или более антибиотиков. Различные компоненты (i)-(iii) можно вводить субъекту в любом порядке. Например, субъекту можно вводить один или более антибиотиков, с последующей некультивированной фекальной микробиотой (или препаратом некультивированных фекальных бактерий), с последующими одним или более бактериальными изолятами. В другом примере субъекту можно вводить один или более антибиотиков, с последующими одним или более бактериальными изолятами, с последующей некультивированной фекальной микробиотой (или препаратом некультивированных фекальных бактерий). Для каждого из приведенных выше примеров также следует понимать, что любой данный компонент в способе лечения можно вводить несколько раз. Например, антибиотик можно вводить субъекту, с последующей некультивированной фекальной микробиотой, с последующими одним или более бактериальными изолятами, с последующим вторым введением некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий).

[00477] В одном варианте осуществления способ лечения или предупреждения состояния, заболевания или расстройства у субъекта включает введение субъекту: (i) фармацевтической композиции, содержащей один или более бактериальных изолятов; (ii) некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий); и (iii) одного или более пребиотиков. Различные компоненты (i)-(iii) можно вводить субъекту в любом порядке. Например, субъекту можно вводить один или более пребиотиков, с последующей некультивированной фекальной микробиотой (или препаратом некультивированных фекальных бактерий), с последующими одним или более бактериальными изолятами. В другом примере субъекту можно вводить один или более пребиотиков, с последующими одним или более бактериальными изолятами, с последующей некультивированной фекальной микробиотой (или препаратом некультивированных фекальных бактерий). В другом примере субъекту можно вводить один или более пребиотиков после введения одного или обоих из одного или более бактериальных изолятов и/или некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий). Для каждого из приведенных выше примеров также следует понимать, что любой данный

компонент в способе лечения можно вводить несколько раз. Например, можно вводить субъекту некультивированную фекальную микробиоту (или препарат некультивированных фекальных бактерий), с последующим одним или более бактериальными изолятами, с последующим пребиотиком, с последующим вторым введением некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий).

[00478] В одном варианте осуществления способ лечения или предупреждения состояния, заболевания или расстройства у субъекта включает введение субъекту: (i) фармацевтической композиции, содержащей один или более бактериальных изолятов; (ii) некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий); (iii) одного или более пребиотиков и (iv) одного или более антибиотиков. Различные компоненты (i)-(iv) можно вводить субъекту в любом порядке. Например, субъекту можно вводить одни или более антибиотиков с последующими одним или более пребиотиками, с последующей некультивированной фекальной микробиотой (или препаратом некультивированных фекальных бактерий), с последующими одним или более бактериальными изолятами. В другом примере субъекту можно вводить один или более антибиотиков с последующими одним или более пребиотиками, с последующими одним или более бактериальными изолятами, с последующей некультивированной фекальной микробиотой (или препаратом некультивированных фекальных бактерий). В другом примере пребиотик можно вводить после одного или обоих из одного или более бактериальных изолятов и/или некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий). Для каждого из приведенных выше примеров также следует понимать, что любой данный компонент в способе лечения можно вводить несколько раз. Например, антибиотик можно вводить субъекту с последующей некультивированной фекальной микробиотой (или препаратом некультивированных фекальных бактерий), с последующими одним или более бактериальными изолятами, с последующим пребиотиком, с последующим вторым введением некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий).

[00479] В каждом из приведенных выше комбинированных вариантов лечения время между различными вариантами лечения (например, между введением некультивированной фекальной микробиоты (или препарата некультивированных фекальных бактерий) и одного или более бактериальных изолятов) может составлять по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по

меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель или более 8 недель.

[00480] В вариантах осуществления фармацевтическую композицию применяют в способе лечения расстройства, связанного с дисбиозом кишечника у субъекта, например расстройства ЖК тракта.

Наборы

[00481] В данном документе описаны наборы, содержащие любую раскрытую в данном документе фармацевтическую композицию и инструкции по применению.

[00482] В инструкциях может быть описана, например, информация о дозировке. Например, частота введения и доза композиции, например количество капсул фармацевтической композиции, которые следует вводить в заданное время, и количество приемов в сутки/неделю. В вариантах осуществления, в которых набор содержит более одной композиции (например, микробное терапевтическое средство и дополнительную фармацевтическую композицию, не содержащую микробное терапевтическое средство), в инструкции могут быть описаны дозировки каждой композиции. Например, одну композицию можно вводить перед другой композицией, например последовательно вводить две фармацевтические композиции, с разделением в минуты, часы, дни, недели, месяцы или дольше. Альтернативно, две композиции можно вводить одновременно.

Способы производства

[00483] В данном документе представлен способ производства фармацевтической композиции, содержащей микробную смесь, при этом способ включает объединение двух или более бактериальных изолятов с образованием микробной смеси.

[00484] В данном документе представлен способ производства фармацевтической композиции, которая содержит один или более бактериальных изолятов, при этом способ включает выбор одного или более бактериальных изолятов на основе по меньшей мере одной из следующих характеристик: (i) способность продуцировать конкретное количество, концентрацию или уровень одной или более короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), таких как бутират, измеренные в функциональном анализе (например, представленного бактериальными изолятами, приведенными в таблице 2); (ii) способность индуцировать конкретное количество, концентрацию или уровень продукции или высвобождения цитокина эукариотической клеткой, инкубированной с бактериальным изолятом в функциональном анализе

(например, представленного бактериальными изолятами, приведенными в таблице 3); (iii) большее относительное содержание бактериального изолята у здорового субъекта-человека относительно пациента с дисбиозом кишечника (например, язвенным колитом (ЯК)) или большее относительное содержание бактериального изолята у субъекта-человека в ремиссии дисбиоза кишечника (например, ЯК) относительно пациента с дисбиозом кишечника (например, представленного бактериальными изолятами, приведенными в таблице 4); и/или (iv) способность продуцировать конкретное количество, концентрацию или уровень одного или более арильных углеводородов, измеренные в функциональном анализе, так что один или более арильных углеводородов способны индуцировать рецептор арильного углеводорода клетки-хозяина субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию (например, представленного бактериальными изолятами, приведенными в таблице 6). Способ может дополнительно включать введение одного или более бактериальных изолятов в фармацевтическую композицию.

[00485] В вариантах осуществления только один бактериальный изолят, включающий характеристику (i), выбирают и вводят в фармацевтическую композицию. В вариантах осуществления только один бактериальный изолят, включающий характеристику (ii), выбирают и вводят в фармацевтическую композицию. В вариантах осуществления только один бактериальный изолят, включающий характеристику (iii), выбирают и вводят в фармацевтическую композицию. В вариантах осуществления только один бактериальный изолят, включающий характеристику (iv), выбирают и вводят в фармацевтическую композицию. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит только один бактериальный изолят.

[00486] В данном документе представлен способ производства фармацевтической композиции, которая содержит множество бактериальных изолятов, при этом способ включает выбор множества бактериальных изолятов на основе по меньшей мере одной из следующих характеристик: (i) способность бактериального изолята продуцировать одну или более короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) в кишечнике субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию; (ii) способность бактериального изолята модулировать продукцию цитокина в клетке-хозяине субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию; (iii) большее относительное содержание бактериального изолята у здорового субъекта-человека относительно пациента с дисбиозом кишечника (например, язвенным колитом (ЯК)), или большее относительное содержание бактериального изолята у субъекта-человека в ремиссии дисбиоза кишечника (например, ЯК) относительно пациента с дисбиозом кишечника; и/или (iv) способность высвобождать арильный углеводород, способный индуцировать

рецептор арильного углеводорода клетки-хозяина субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию. Способ может дополнительно включать введение множество бактериальных изолятов в микробную смесь, и введение микробной смеси в фармацевтическую композицию.

[00487] В вариантах осуществления только один бактериальный изолят, включающий характеристику (i), можно выбирать и вводить в микробную смесь; два или более бактериальных изолятов, включающих характеристику (ii), можно выбирать и вводить в микробную смесь; два или более бактериальных изолятов, включающих характеристику (iii), можно выбирать и вводить в микробную смесь; и/или два или более бактериальных изолятов, включающих характеристику (iv), можно выбирать и вводить в микробную смесь.

[00488] В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (i), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (ii), можно выбирать и вводить в микробную смесь. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (i), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iii), можно выбирать и вводить в микробную смесь. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (ii), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iii), можно выбирать и вводить в микробную смесь. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (i), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iv), можно выбирать и вводить в микробную смесь. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (ii), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iv), можно выбирать и вводить в микробную смесь. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iii), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iv), можно выбирать и вводить в микробную смесь.

[00489] В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (i), можно выбирать и вводить в микробную смесь, по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (ii), можно

выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iii), можно выбирать и вводить в микробную смесь. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (i), можно выбирать и вводить в микробную смесь, по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (ii), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iv), можно выбирать и вводить в микробную смесь. В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (ii), можно выбирать и вводить в микробную смесь, по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iii), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iv), можно выбирать и вводить в микробную смесь.

[00490] В вариантах осуществления по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (i), можно выбирать и вводить в микробную смесь, по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (ii), можно выбирать и вводить в микробную смесь, по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iii), можно выбирать и вводить в микробную смесь, и по меньшей мере один бактериальный изолят, включающий характеристику (iv), можно выбирать и вводить в микробную смесь.

[00491] В вариантах осуществления не выбирают бактериальный изолят, включающий характеристику (i). В вариантах осуществления не выбирают бактериальный изолят, включающий характеристику (ii). В вариантах осуществления не выбирают бактериальный изолят, включающий характеристику (iii). В вариантах осуществления не выбирают бактериальный изолят, включающий характеристику (iv).

[00492] В вариантах осуществления по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или более 20 бактериальных изолятов выбирают на основе характеристик (i)-(iv) и вводят в микробную смесь.

[00493] В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в микробную смесь, выбирают на основе по меньшей мере одной из характеристик (i)-(iii). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в микробную смесь, выбирают на основе по меньшей мере двух из характеристик (i)-(iii). В вариантах

осуществления все бактериальные изоляты, введенные в микробную смесь, выбирают на основе всех трех из характеристик (i)-(iii). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в композицию, выбраны на основе характеристики (i). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в композицию, выбраны на основе только характеристики (i). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в композицию, выбраны на основе характеристики (ii). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в композицию, выбраны на основе только характеристики (ii). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в композицию, выбраны на основе характеристики (iii). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в композицию, выбраны на основе только характеристики (iii). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в микробную смесь, выбирают на основе по меньшей мере одной из характеристик (i)-(iv). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в микробную смесь, выбирают на основе по меньшей мере двух из характеристик (i)-(iv). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в микробную смесь, выбирают на основе по меньшей мере трех из характеристик (i)-(iv). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в микробную смесь, выбирают на основе всех четырех из характеристик (i)-(iv). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в композицию, выбраны на основе характеристики (iv). В вариантах осуществления все бактериальные изоляты, введенные в композицию, выбраны на основе только характеристики (iv).

[00494] В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Odoribacter sphlanchnicus, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере одну из характеристики (i), характеристики (ii), характеристики (iii) и характеристики (iv). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Odoribacter sphlanchnicus, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере две из характеристики (i), характеристики (ii), характеристики (iii) и характеристики (iv). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Odoribacter sphlanchnicus, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере три из характеристики (i), характеристики (ii), характеристики (iii) и характеристики (iv). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Odoribacter sphlanchnicus, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего каждую из характеристики (i), характеристики (ii), характеристики (iii)

и характеристики (iv).

[00495] В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Faecalibacterium prausnitzii, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере одну из характеристики (i), характеристики (ii), характеристики (iii). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Faecalibacterium prausnitzii, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере две из характеристики (i), характеристики (ii), характеристики (iii). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Faecalibacterium prausnitzii выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего каждую из характеристики (i), характеристики (ii) и характеристики (iii).

[00496] В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Eubacterium rectale, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере одну из характеристики (i) и характеристики (iii). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Eubacterium rectale, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего каждую из характеристики (i) и характеристики (ii).

[00497] В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Roseburia faecis, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего характеристику (i).

[00498] В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Akkermansia muciniphila, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере одну из характеристики (ii) и характеристики (iii). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Akkermansia muciniphila, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего каждую из характеристики (ii) и характеристики (iii).

[00499] В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Alistipes shahii, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере одну из характеристики (ii) и характеристики (iii). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Alistipes shahii, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего каждую из характеристики (ii) и

характеристики (iii).

[00500] В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Bacteroides cellulosilyticus, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего характеристику (iii).

[00501] В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Subdoligranulum variabile, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере одну из характеристики (i), характеристики (ii), характеристики (iii). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Subdoligranulum variabile, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего по меньшей мере две из характеристики (i), характеристики (ii), характеристики (iii). В вариантах осуществления бактериальный изолят, включающий Subdoligranulum variabile, выбирают и вводят в фармацевтическую композицию на основе бактериального изолята, демонстрирующего каждую из характеристики (i), характеристики (ii) и характеристики (iii).

[00502] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе его способности продуцировать конкретное количество или концентрацию SCFA, такой как бутират (т. е., на основе характеристики (i)), измеренные посредством функционального анализа. Например, ряд бактериальных изолятов может быть отобран в отношении способности продуцировать пороговую концентрацию SCFA при инкубации с органическим субстратом, способным преобразовываться в SCFA в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления субстрат может содержать по меньшей мере один из олигосахарида (например, фруктоолигосахарида (FOS) или ксилоолигосахарида (XOS)), Sunfiber/частично гидролизованной гуаровой камеди (PHGG) или ячменного солода. Бактериальный изолят можно инкубировать с субстратом в течение любого периода времени, достаточного для обеспечения преобразования субстрата в SCFA, например, в течение по меньшей мере 1 часа, по меньшей мере 2 часов, по меньшей мере 3 часов, по меньшей мере 4 часов, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере на 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 15 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 21 часов, по меньшей мере 22 часов, по меньшей мере 23 часов, по меньшей мере 24 часов, по меньшей мере 25 часов, по

меньшей мере 26 часов, по меньшей мере 27 часов, по меньшей мере 28 часов, по меньшей мере 29 часов, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 35 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 44 часов, по меньшей мере 48 часов или более 48 часов.

[00503] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции SCFA (например, бутирата) в течение некоторого периода времени (например, 24 часов) на уровне по меньшей мере 5 мМ, по меньшей мере 10 мМ, по меньшей мере 15 мМ, по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 25 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 35 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 45 мМ по меньшей мере 50 мМ, по меньшей мере 60 мМ, по меньшей мере 70 мМ, по меньшей мере 80 мМ, по меньшей мере на 90 мМ, по меньшей мере 100 мМ или более 100 мМ. В вариантах осуществления бактериальный изолят, выбранный для включения в фармацевтическую композицию, представлен в таблице 2 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 2.

[00504] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе его способности модулировать продукцию и/или высвобождение одного или более цитокинов эукариотической клеткой, инкубированной с бактериальным изолятом (т. е., на основе характеристики (ii)), измеренной посредством функционального анализа. Например, ряд бактериальных изолятов может быть отобран в отношении способности модулировать продукцию и/или высвобождение одного или более цитокинов из эукариотической клетки, инкубированной с каждым бактериальным изолятом. Примеры эукариотических клеток, которые можно применять в функциональном анализе, включают следующие: клетка кишечника, эпителиальная клетка, клетка слизистой оболочки кишечника, эпителиальная клетка кишечника, клетка собственной пластинки кишечника, эндотелиальная клетка, фибробласт, стромальная клетка, макрофаг, В-лимфоцит, Т-лимфоцит, мастоцит и мононуклеарная клетка периферической крови (PBMC). В вариантах осуществления эукариотическая клетка может представлять собой человеческую клетку.

[00505] Бактериальный изолят можно инкубировать с эукариотической клеткой в течение любого периода времени, достаточного для обеспечения модуляции экспрессии цитокинов, например, в течение по меньшей мере 1 часа, по меньшей мере 2

часов, по меньшей мере 3 часов, по меньшей мере 4 часов, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере на 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 15 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 21 часов, по меньшей мере 22 часов, по меньшей мере 23 часов, по меньшей мере 24 часов, по меньшей мере 25 часов, по меньшей мере 26 часов, по меньшей мере 27 часов, по меньшей мере 28 часов, по меньшей мере 29 часов, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 35 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 44 часов, по меньшей мере 48 часов или более 48 часов.

[00506] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе индукции IL-10 популяцией эукариотических клеток (например, популяцией PBMC), инкубированной с бактериальным изолятом в течение некоторого периода времени (например, 24 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может индуцировать IL-10 в концентрации по меньшей мере 1000 пг/мл, по меньшей мере 1500 пг/мл, по меньшей мере 2000 пг/мл, по меньшей мере 2500 пг/мл, по меньшей мере 3000 пг/мл, по меньшей мере 3500 пг/мл, по меньшей мере 4000 пг/мл, по меньшей мере 5000 пг/мл, по меньшей мере 6000 пг/мл, по меньшей мере 7000 пг/мл, по меньшей мере 8000 пг/мл, по меньшей мере на 9000 пг/мл, по меньшей мере 10000 пг/мл или более 10000 пг/мл. В вариантах осуществления бактериальный изолят, выбранный для включения в фармацевтическую композицию, представлен в таблице 3 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00507] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе ограниченной продукции GM-CSF популяцией эукариотических клеток (например, популяцией PBMC), инкубированной с бактериальным изолятом в течение некоторого периода времени (например, 24 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может ограничивать продукцию GM-CSF до концентрации не более 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, 80 пг/мл, 85 пг/мл, 90 пг/мл, 95 пг/мл, 100 пг/мл, 105 пг/мл, 110 пг/мл, 115

пг/мл, 120 пг/мл, 125 пг/мл, 130 пг/мл, 135 пг/мл, 140 пг/мл, 145 пг/мл, 150 пг/мл, 155 пг/мл, 160 пг/мл, 165 пг/мл, 170 пг/мл, 175 пг/мл, 180 пг/мл, 185 пг/мл, 190 пг/мл, 195 пг/мл или 200 пг/мл. В вариантах осуществления бактериальный изолят, выбранный для включения в фармацевтическую композицию, представлен в таблице 3 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00508] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе ограниченной продукции IL-12 популяцией эукариотических клеток (например, популяцией PBMC), инкубированной с бактериальным изолятом в течение некоторого периода времени (например, 24 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может ограничивать продукцию IL-12 до концентрации не более 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, 80 пг/мл, 85 пг/мл, 90 пг/мл, 95 пг/мл, 100 пг/мл, 105 пг/мл, 110 пг/мл, 115 пг/мл, 120 пг/мл, 125 пг/мл, 130 пг/мл, 135 пг/мл, 140 пг/мл, 145 пг/мл, 150 пг/мл, 155 пг/мл, 160 пг/мл, 165 пг/мл, 170 пг/мл, 175 пг/мл, 180 пг/мл, 185 пг/мл, 190 пг/мл, 195 пг/мл или 200 пг/мл. В вариантах осуществления бактериальный изолят, выбранный для включения в фармацевтическую композицию, представлен в таблице 3 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00509] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе ограниченной продукции IFN-гамма популяцией эукариотических клеток (например, популяцией PBMC), инкубированной с бактериальным изолятом в течение некоторого периода времени (например, 24 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может ограничивать продукцию IFN-гамма до концентрации не более 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, 80 пг/мл, 85 пг/мл, 90 пг/мл, 95 пг/мл, 100 пг/мл, 105 пг/мл, 110 пг/мл, 115 пг/мл, 120 пг/мл, 125 пг/мл, 130 пг/мл, 135 пг/мл, 140 пг/мл, 145 пг/мл, 150 пг/мл, 155 пг/мл, 160 пг/мл, 165 пг/мл, 170 пг/мл, 175 пг/мл, 180 пг/мл, 185 пг/мл, 190 пг/мл, 195 пг/мл или 200 пг/мл. В вариантах осуществления бактериальный изолят, выбранный для включения в фармацевтическую композицию, представлен в таблице 3 или содержит

последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00510] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе ограниченной продукции TNF-альфа популяцией эукариотических клеток (например, популяцией PBMC), инкубированной с бактериальным изолятом в течение некоторого периода времени (например, 24 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может ограничивать продукцию TNF-альфа до концентрации не более 20 пг/мл, 30 пг/мл, 40 пг/мл, 50 пг/мл, 75 пг/мл, 100 пг/мл, 150 пг/мл, 200 пг/мл, 250 пг/мл, 300 пг/мл, 350 пг/мл, 400 пг/мл, 450 пг/мл, 500 пг/мл, 550 пг/мл, 600 пг/мл, 650 пг/мл, 700 пг/мл, 750 пг/мл, 800 пг/мл, 850 пг/мл, 900 пг/мл, 950 пг/мл, 1000 пг/мл, 1100 пг/мл, 1200 пг/мл, 1300 пг/мл, 1400 пг/мл, 1500 пг/мл, 1600 пг/мл, 1700 пг/мл, 1800 пг/мл, 1900 пг/мл, 2000 пг/мл, 2100 пг/мл, 2200 пг/мл, 2300 пг/мл, 2400 пг/мл или 2500 пг/мл. В вариантах осуществления бактериальный изолят, выбранный для включения в фармацевтическую композицию, представлен в таблице 3 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00511] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе ограниченной продукции IL-23 популяцией эукариотических клеток (например, популяцией PBMC), инкубированной с бактериальным изолятом в течение некоторого периода времени (например, 24 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может ограничивать продукцию IL-23 до концентрации не более 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, 80 пг/мл, 85 пг/мл, 90 пг/мл, 95 пг/мл, 100 пг/мл, 105 пг/мл, 110 пг/мл, 115 пг/мл, 120 пг/мл, 125 пг/мл, 130 пг/мл, 135 пг/мл, 140 пг/мл, 145 пг/мл, 150 пг/мл, 155 пг/мл, 160 пг/мл, 165 пг/мл, 170 пг/мл, 175 пг/мл, 180 пг/мл, 185 пг/мл, 190 пг/мл, 195 пг/мл, 200 пг/мл, 250 пг/мл или 300 пг/мл. В вариантах осуществления бактериальный изолят, выбранный для включения в фармацевтическую композицию, представлен в таблице 3 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00512] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе соотношения IL-10:IL-12, продуцированного популяцией эукариотических клеток (например, популяцией PBMC), инкубированной с бактериальным изолятом в течение некоторого периода времени (например, 24 часов), измеренного посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может образовывать соотношение IL-10:IL-12, составляющее по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65, по меньшей мере 70, по меньшей мере 75, по меньшей мере 80, по меньшей мере 85, по меньшей мере на 90, по меньшей мере на 95, по меньшей мере 100, по меньшей мере 110, по меньшей мере 120, по меньшей мере 130, по меньшей мере 140, по меньшей мере 150, по меньшей мере 160, по меньшей мере 170, по меньшей мере 180, по меньшей мере 190, по меньшей мере 200, по меньшей мере 210, по меньшей мере 220, по меньшей мере 230, по меньшей мере 240, по меньшей мере 250, по меньшей мере 260, по меньшей мере 270, по меньшей мере 280, по меньшей мере 290, по меньшей мере 300, по меньшей мере 325, по меньшей мере 350, по меньшей мере 375, по меньшей мере 400, по меньшей мере 425, по меньшей мере 450, по меньшей мере 475, по меньшей мере 500, по меньшей мере 550, по меньшей мере 600, по меньшей мере 650, по меньшей мере 700, по меньшей мере 750, по меньшей мере 800, по меньшей мере 850, по меньшей мере на 900, по меньшей мере на 950, по меньшей мере 1000, по меньшей мере 1100, по меньшей мере 1200, по меньшей мере 1300, по меньшей мере 1400, по меньшей мере 1500, по меньшей мере 1600, по меньшей мере 1700, по меньшей мере 1800, по меньшей мере 1900, по меньшей мере 2000, по меньшей мере 2200, по меньшей мере 2400, по меньшей мере 2600, по меньшей мере 2800, по меньшей мере 3000, по меньшей мере 3200, по меньшей мере 3400, по меньшей мере 3600, по меньшей мере 3800, по меньшей мере 4000 или более 4000. В одном варианте осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 3, или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00513] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе соотношения IL-10:TNF-альфа, продуцированного популяцией эукариотических клеток (например, популяцией PBMC), инкубированной с бактериальным изолятом в течение некоторого периода времени (например, 24 часов), измеренного посредством

функционального анализа. Например, бактериальный изолят может образовывать соотношение IL-10:TNF-альфа, составляющее по меньшей мере 0,5, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26, по меньшей мере 27, по меньшей мере 28, по меньшей мере 29, по меньшей мере 30, по меньшей мере 31, по меньшей мере 32, по меньшей мере 33, по меньшей мере 34, по меньшей мере 35, по меньшей мере 36, по меньшей мере 37, по меньшей мере 38, по меньшей мере 39, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65, по меньшей мере 70, по меньшей мере 75, по меньшей мере 80, по меньшей мере 85, по меньшей мере на 90, по меньшей мере на 95 или по меньшей мере 100. В вариантах осуществления бактериальный изолят, выбранный для включения в фармацевтическую композицию, представлен в таблице 3 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00514] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе его способности продуцировать пороговое количество или концентрацию одного или более арильных углеводородов для активации AhR клетки-хозяина субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию (т. е., на основе характеристики (iv)), измеренной посредством функционального анализа. Например, ряд бактериальных изолятов может быть исследован в отношении способности модулировать продукцию и/или высвобождение одного или более арильных углеводородов после инкубации с триптофаном или промежуточным соединением триптофана в функциональном анализе. В вариантах осуществления арильный углеводород выбран из группы, состоящей из индола, индол-3-уксусной кислоты (IAA), индол-3-альдегида (IAId), индол-3-молочной кислоты, индол-3-карбинола (I3C), индол-3-ацетонитрила (I3ACN), 3,3'-дииндолилметана (DIM), 2-(индол-3-илметил)-3,3'-дииндолилметана (Ltr-1), индоло[3,2-b]карбазола (ICZ), сложного метилового эфира 2-(1'H-индол-3'карбонил)-тиазол-4-карбоновой кислоты (ITE), 3-метил-индола (скатола), триптамина, кинуренина, кинурената, индиго, индирубина, индоксил-3-сульфата (I3S), ксантуреновой кислоты, циннабариновой кислоты и любых их

комбинаций.

[00515] Бактериальный изолят может быть инкубирован в функциональном анализе (например, в присутствии триптофана или промежуточного соединения триптофана) в течение любого периода времени, достаточного для обеспечения продукции арильного углеводорода бактериальным изолятом, например, в течение по меньшей мере 1 часа, по меньшей мере 2 часов, по меньшей мере 3 часов, по меньшей мере 4 часов, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере на 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 15 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 21 часов, по меньшей мере 22 часов, по меньшей мере 23 часов, по меньшей мере 24 часов, по меньшей мере 25 часов, по меньшей мере 26 часов, по меньшей мере 27 часов, по меньшей мере 28 часов, по меньшей мере 29 часов, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 31 часов, по меньшей мере 32 часов, по меньшей мере 33 часов, по меньшей мере 34 часов, по меньшей мере 35 часов, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 37 часов, по меньшей мере 38 часов, по меньшей мере 39 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 41 часов, по меньшей мере 42 часов, по меньшей мере 43 часов, по меньшей мере 44 часов, по меньшей мере 45 часов, по меньшей мере 46 часов, по меньшей мере 47 часов, по меньшей мере 48 часов или более 48 часов.

[00516] В вариантах осуществления функциональный анализ может измерять абсолютное количество или концентрацию одного или более арильных углеводородов, способных активировать AhR клетки-хозяина. В других вариантах осуществления функциональный анализ может измерять относительное количество одного или более арильных углеводородов. В одном примере количество продукции арильного углеводорода бактериальным изолятом может определяться относительно холостой среды, не содержащей бактериальный изолят. Альтернативно, функциональный анализ может измерять количество или концентрацию арильного углеводорода, продуцированного бактериальным изолятом, относительно арильного углеводорода, продуцированного одним или более контрольными бактериальными штаммами. В одном варианте осуществления известно, что контрольный бактериальный штамм продуцирует арильный углеводород, например арильный углеводород, измеряемый посредством анализа. Иллюстративные контрольные штаммы, которые можно применять в функциональном анализе для измерения одного или более арильных углеводородов, представляют собой

бактериальные штаммы, которые являются представителями рода Peptostreptococcus (например, Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii). В одном варианте осуществления функциональный анализ включает сравнение уровня арильного углеводорода, продуцированного бактериальным изолятом, представляющим интерес, в течение некоторого периода времени (например, 48 часов) с уровнем того же арильного углеводорода, продуцированного одним или более контрольными штаммами Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение того же периода времени. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит бактериальный изолят, способный продуцировать арильный углеводород на уровне по меньшей мере в 1,1 раз, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раза, по меньшей мере в 23 раза, по меньшей мере в 24 раза, по меньшей мере 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере в 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно контрольного бактериального штамма (например, штамма Peptostreptococcus, такого как Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii)), или по сравнению с холостой средой отдельно.

[00517] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть

выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции кинуренат (т. е., кинуреновой кислоты) в течение некоторого периода времени (например, 48 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать кинуренат в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ кинуренат, по меньшей мере 0,2 мкМ кинуренат, по меньшей мере 0,3 мкМ кинуренат, по меньшей мере 0,4 мкМ кинуренат, по меньшей мере 0,5 мкМ кинуренат, по меньшей мере 0,6 мкМ кинуренат, по меньшей мере 0,7 мкМ кинуренат, по меньшей мере 0,8 мкМ кинуренат, по меньшей мере 0,9 мкМ кинуренат, по меньшей мере 1 мкМ кинуренат, по меньшей мере в 1,5 мкМ кинуренат, по меньшей мере 2 мкМ кинуренат, по меньшей мере в 2,5 мкМ кинуренат, по меньшей мере 3 мкМ кинуренат, по меньшей мере 3,5 мкМ кинуренат, по меньшей мере 4 мкМ кинуренат, по меньшей мере 4,5 мкМ кинуренат, по меньшей мере 5 мкМ кинуренат или более 5 мкМ кинуренат. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 6.

[00518] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции кинуренат на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, бактериальный штамм положительного контроля, способный продуцировать кинуренат, такой как штамм который является представителем рода Peptostreptococcus), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать кинуренат на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления бактериальный изолят выбирают, если он может продуцировать кинуренат на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по

меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В вариантах осуществления бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2.

[00519] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции индол-3-уксусной кислоты (IAA) в течение некоторого периода времени (например, 48 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать IAA в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ IAA, по меньшей мере 0,2 мкМ IAA, по меньшей мере 0,3 мкМ IAA, по меньшей мере 0,4 мкМ IAA, по меньшей мере 0,5 мкМ

IAA, по меньшей мере 0,6 мкМ IAA, по меньшей мере 0,7 мкМ IAA, по меньшей мере 0,8 мкМ IAA, по меньшей мере 0,9 мкМ IAA, по меньшей мере 1 мкМ IAA, по меньшей мере 1,5 мкМ IAA, по меньшей мере 2 мкМ IAA, по меньшей мере 2,5 мкМ IAA, по меньшей мере 3 мкМ IAA, по меньшей мере 4 мкМ IAA, по меньшей мере 5 мкМ IAA, по меньшей мере 6 мкМ IAA, по меньшей мере 7 мкМ IAA, по меньшей мере 8 мкМ IAA, по меньшей мере 9 мкМ IAA, по меньшей мере 10 мкМ IAA, по меньшей мере 20 мкМ IAA, по меньшей мере 30 мкМ IAA, по меньшей мере 40 мкМ IAA, по меньшей мере 50 мкМ IAA, по меньшей мере 60 мкМ IAA, по меньшей мере 70 мкМ IAA, по меньшей мере 80 мкМ IAA, по меньшей мере 90 мкМ IAA, по меньшей мере 100 мкМ IAA, по меньшей мере 110 мкМ IAA, по меньшей мере 120 мкМ IAA, по меньшей мере 130 мкМ IAA, по меньшей мере 140 мкМ IAA, по меньшей мере 150 мкМ IAA, по меньшей мере 160 мкМ IAA, по меньшей мере 170 мкМ IAA, по меньшей мере 180 мкМ IAA, по меньшей мере 190 мкМ IAA, по меньшей мере 200 мкМ IAA или более 200 мкМ IAA. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Clostridium aldenense. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 10.

[00520] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции индол-3-уксусной кислоты (IAA) на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, бактериальный штамм положительного контроля, способный продуцировать IAA, такой как штамм, который является представителем рода Peptostreptococcus), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать IAA на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления бактериальный изолят выбирают, если он может продуцировать IAA на уровне, который

по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Clostridium aldenense. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности

16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 10.

[00521] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции индол-3-молочной кислоты в течение некоторого периода времени (например, 48 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать индол-3-молочную кислоту в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,2 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,3 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,4 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,6 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,7 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,8 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 0,9 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 1 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере в 1,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 2 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере в 2,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 3 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 3,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 4 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 4,5 мкМ индол-3-молочной кислоты, по меньшей мере 5 мкМ индол-3-молочной кислоты или более 5 мкМ индол-3-молочной кислоты. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6.

[00522] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции индол-3-молочной кислоты на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, бактериальный штамм положительного контроля, способный продуцировать индол-3-молочную кислоту, такой как штамм, который является представителем рода Peptostreptococcus), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать индол-3-молочную кислоту на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления бактериальный изолят выбирают, если он может продуцировать индол-3-молочную кислоту на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза,

по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6.

[00523] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции индола в течение некоторого периода времени (например, 48 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать индол в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ индола, по меньшей мере 0,2 мкМ индола, по меньшей мере 0,3 мкМ индола, по меньшей мере 0,4 мкМ индола, по меньшей мере 0,5 мкМ индола, по меньшей мере 0,6 мкМ индола, по меньшей мере 0,7 мкМ индола, по меньшей мере 0,8 мкМ индола, по

меньшей мере 0,9 мкМ индола, по меньшей мере 1 мкМ индола, по меньшей мере в 1,5 мкМ индола, по меньшей мере 2 мкМ индола, по меньшей мере в 2,5 мкМ индола, по меньшей мере 3 мкМ индола, по меньшей мере 3,5 мкМ индола, по меньшей мере 4 мкМ индола, по меньшей мере 4,5 мкМ индола, по меньшей мере 5 мкМ индола или более 5 мкМ индола. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Clostridium sp. (например, Clostridium aldenense). В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 10.

[00524] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции индола на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, бактериальный штамм положительного контроля, способный продуцировать индол, такой как штамм который является представителем рода Peptostreptococcus), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать индол на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления бактериальный изолят выбирают, если он может продуцировать индол на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по

меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Clostridium sp. (например, Clostridium aldenense). В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 10.

[00525] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции кинуренина в течение некоторого периода времени (например, 48 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать кинуренин в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,2 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,3 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,4 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,6 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,7 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,8 мкМ кинуренина, по меньшей мере 0,9 мкМ кинуренина, по меньшей мере 1 мкМ кинуренина, по меньшей мере в 1,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 2 мкМ кинуренина, по меньшей мере в 2,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 3 мкМ кинуренина, по меньшей мере 3,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 4 мкМ кинуренина, по меньшей мере 4,5 мкМ кинуренина, по меньшей мере 5 мкМ кинуренина или более 5 мкМ кинуренина. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на

95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Bacteroides stercoris. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 13.

[00526] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции кинуренина на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, бактериальный штамм положительного контроля, способный продуцировать кинуренин, такой как штамм который является представителем рода Peptostreptococcus), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать кинуренин на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления бактериальный изолят выбирают, если он может продуцировать кинуренин на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29

раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Odoribacter sp. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Bacteroides stercoris. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 13.

[00527] В вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции триптамина в течение некоторого периода времени (например, 48 часов), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать триптамин в концентрации по меньшей мере 0,1 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,2 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,3 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,4 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,6 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,7 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,8 мкМ триптамина, по меньшей мере 0,9 мкМ триптамина, по меньшей мере 1 мкМ триптамина, по меньшей мере в 1,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 2 мкМ триптамина, по меньшей мере в 2,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 3 мкМ триптамина, по меньшей мере 3,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 4 мкМ триптамина, по меньшей мере 4,5 мкМ триптамина, по меньшей мере 5 мкМ триптамина или более 5 мкМ триптамина. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В вариантах осуществления выбранный

бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2.

[00528] В других вариантах осуществления бактериальный изолят может быть выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе продукции триптамина на более высоком уровне, чем холостая среда или контрольный бактериальный штамм (например, бактериальный штамм положительного контроля, способный продуцировать триптамин, такой как штамм который является представителем рода Peptostreptococcus), измеренной посредством функционального анализа. Например, бактериальный изолят может быть выбран, если он может продуцировать триптамин на более высоком уровне, чем по меньшей мере один из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii в течение некоторого периода времени. В вариантах осуществления бактериальный изолят выбирают, если он может продуцировать триптамин на уровне, который по меньшей мере в 1,1 раза, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,6 раза, по меньшей мере в 1,7 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 1,9 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,1 раза, по меньшей мере в 2,2 раза, по меньшей мере в 2,3 раза, по меньшей мере в 2,4 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,6 раза, по меньшей мере в 2,7 раза, по меньшей мере в 2,8 раза, по меньшей мере в 2,9 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере на 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 16 раз, по меньшей мере в 17 раз, по меньшей мере в 18 раз, по меньшей мере в 19 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 21 раз, по меньшей мере в 22 раз, по меньшей мере в 23 раз, по меньшей мере в 24 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 26 раз, по меньшей мере в 27 раз, по меньшей мере в 28 раз, по меньшей мере в 29 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 35 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 45 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере на 90 раз, по меньшей мере в

100 раз, по меньшей мере в 110 раз, по меньшей мере в 120 раз, по меньшей мере в 130 раз, по меньшей мере в 140 раз, по меньшей мере в 150 раз, по меньшей мере в 160 раз, по меньшей мере в 170 раз, по меньшей мере в 180 раз, по меньшей мере в 190 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 210 раз, по меньшей мере в 220 раз, по меньшей мере в 230 раз, по меньшей мере в 240 раз, по меньшей мере в 250 раз или более 250 раз больше относительно по меньшей мере одного из контрольных штаммов Peptostreptococcus anaerobius или Peptostreptococcus russellii или относительно холостой среды отдельно. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В вариантах осуществления выбранный бактериальный изолят представлен в таблице 6 или содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO бактериального изолята, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus. В одном варианте осуществления выбранный бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК, соответствующей SEQ ID NO: 2.

[00529] В одном варианте осуществления способ производства включает выбор одного или более бактериальных изолятов, содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1, и введение одного или более бактериальных изолятов в фармацевтическую композицию. В одном варианте осуществления по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или более 20 бактериальных изолятов, содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 1, выбирают и вводят в микробную смесь.

[00530] В одном варианте осуществления способ производства включает выбор одного или более бактериальных изолятов, содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 2-4, и введение одного или более бактериальных изолятов в фармацевтическую композицию. В одном варианте осуществления способ производства включает выбор одного или более бактериальных

изолятов, содержащих последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК одного или более бактериальных изолятов, представленных в таблице 6, и введение одного или более бактериальных изолятов в фармацевтическую композицию.

[00531] В одном варианте осуществления способ производства включает выбор бактериальных изолятов, содержащих последовательности 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичные последовательности 16S рРНК каждого из бактериальных изолятов, представленных в одной из таблиц 7-44, введение бактериальных изолятов в микробную смесь, и введение микробной смеси в фармацевтическую композицию.

[00532] В вариантах осуществления один или более бактериальных изолятов может быть рационально выбран для включения в фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, на основе одного или более необходимых признаков или характеристик, которые демонстрирует или которыми обладает изолят. Неограничивающие примеры признака, который демонстрирует или которым обладает бактериальный изолят, который может являться основанием для рационального выбора, могут включают следующее: кодирующая или некодирующая последовательность ДНК; последовательность РНК; полипептидная последовательность; продукция или отсутствие продукции конкретной РНК или белкового продукта; активность или неактивность метаболического пути; продукция или отсутствие продукции конкретного продукта метаболизма; продукция или отсутствие продукции конкретного лиганда или ряда лигандов; способность индуцировать или ингибировать продукцию соединения или пути в целевой клетке (например, эукариотической клетке), сочетание наличия или содержания штамма с наличием или тяжестью состояния или показания (например, у пациента-человека); и конкретная таксономическая классификация штамма, включая род или вид.

[00533] В вариантах осуществления способ производства включает выбор дозировки бактериального изолята для введения в фармацевтическую композицию, и введение бактериального изолята в фармацевтическую композицию в выбранной дозировке. В одном варианте осуществления выбор дозировки бактериального изолята включает определение пороговой или минимальной дозировки, необходимой для приживления бактериального изолята в кишечнике субъекта, которому вводят бактериальный изолят, и выбор дозировки бактериального изолята выше пороговой или минимальной дозировки.

Варианты осуществления

[00534] Вариант осуществления 1: фармацевтическая композиция, содержащая смесь по меньшей мере двух бактериальных изолятов, причем по меньшей

мере один из бактериальных изолятов содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1, и при этом по меньшей мере два бактериальных изолята выделены из образцов стула различных доноров.

[00535] Вариант осуществления 2: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, в которой по меньшей мере два из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00536] Вариант осуществления 3: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, в которой по меньшей мере три из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00537] Вариант осуществления 4: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой по меньшей мере четыре из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00538] Вариант осуществления 5: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-4, в которой по меньшей мере пять из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00539] Вариант осуществления 6: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-5, в которой по меньшей мере шесть из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00540] Вариант осуществления 7: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-6, в которой по меньшей мере семь из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00541] Вариант осуществления 8: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-7, в которой по меньшей мере восемь из бактериальных

изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00542] Вариант осуществления 9: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-8, в которой по меньшей мере девять из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00543] Вариант осуществления 10: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-9, в которой по меньшей мере десять из бактериальных изолятов содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 1.

[00544] Вариант осуществления 11: фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере два бактериальных изолята, выбранных из группы, состоящей из Eubacterium rectale, Odoribacter splanchnicus и Subdoligranulum variabile, причем по меньшей мере два бактериальных изолята выделены из образцов стула разных доноров.

[00545] Вариант осуществления 12: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 11, в которой Subdoligranulum variabile содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 23.

[00546] Вариант осуществления 13: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 11 или варианту осуществления 12, в которой Odoribacter содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 2.

[00547] Вариант осуществления 14: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 11-13, в которой Eubacterium rectale содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 8.

[00548] Вариант осуществления 15: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 11-13, в которой по меньшей мере два бактериальных изолята не включают Eubacterium rectale.

[00549] Вариант осуществления 16: фармацевтическая композиция по любому из варианта осуществления 11, варианта осуществления 12, варианта

осуществления 13 или варианта осуществления 14, в которой по меньшей мере два бактериальных изолята не включают Odoribacter splanchnicus.

[00550] Вариант осуществления 17: фармацевтическая композиция по любому из варианта осуществления 11, варианта осуществления 13 или варианта осуществления 14, в которой по меньшей мере два бактериальных изолята не включают Subdoligranulum variabile.

[00551] Вариант осуществления 18: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 11-14 или варианту осуществления 17, в которой по меньшей мере два бактериальных изолята включают Odoribacter splanchnicus и Eubacterium rectale.

[00552] Вариант осуществления 19: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii и Blautia obeum.

[00553] Вариант осуществления 20: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 19, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii и Blautia obeum.

[00554] Вариант осуществления 21: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 19 или варианту осуществления 20, в которой Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14.

[00555] Вариант осуществления 22: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-21, в которой Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00556] Вариант осуществления 23: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-22, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[00557] Вариант осуществления 24: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-23, в которой Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9.

[00558] Вариант осуществления 25: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно

включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Anaerostipes hadrus, Roseburia faecis и Blautia obeum.

[00559] Вариант осуществления 26: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 25, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Anaerostipes hadrus и Roseburia faecis

[00560] Вариант осуществления 27: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 25 или варианту осуществления 26, в которой Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14.

[00561] Вариант осуществления 28: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 25-27, в которой Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13.

[00562] Вариант осуществления 29: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 25-28, в которой Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00563] Вариант осуществления 30: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 25-29, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[00564] Вариант осуществления 31: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 25-30, в которой Anaerostipes hadrus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3.

[00565] Вариант осуществления 32: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 25-31, в которой Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00566] Вариант осуществления 33: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 25, в которой множество бактериальных изолятов не включает по меньшей мере один из Blautia obeum и Anaerostipes hadrus.

[00567] Вариант осуществления 34: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно

включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Blautia obeum и Roseburia faecis.

[00568] Вариант осуществления 35: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 34, в которой Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14.

[00569] Вариант осуществления 36: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 34 или варианту осуществления 35, в которой Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13.

[00570] Вариант осуществления 37: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 34-36, в которой Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00571] Вариант осуществления 38: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 34-37, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[00572] Вариант осуществления 39: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 34-38, в которой Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9.

[00573] Вариант осуществления 40: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 34-39, в которой Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00574] Вариант осуществления 41: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Alistipes shahii и Roseburia faecis.

[00575] Вариант осуществления 42: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 41, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Alistipes shahii и Roseburia faecis.

[00576] Вариант осуществления 43: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 41 или варианту осуществления 42, в которой Bacteroides

cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14.

[00577] Вариант осуществления 44: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 41-43, в которой Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13.

[00578] Вариант осуществления 45: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 41-44, в которой Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00579] Вариант осуществления 46: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 41-45, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[00580] Вариант осуществления 47: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Roseburia faecis и Anaerostipes hadrus.

[00581] Вариант осуществления 48: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 47, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Roseburia faecis и Anaerostipes hadrus.

[00582] Вариант осуществления 49: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 47 или варианту осуществления 48, в которой Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00583] Вариант осуществления 50: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 47-49, в которой Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13.

[00584] Вариант осуществления 51: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 47-50, в которой Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00585] Вариант осуществления 52: фармацевтическая композиция по

любому из вариантов осуществления 47-51, в которой Anaerostipes hadrus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3.

[00586] Вариант осуществления 53: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Blautia obeum и Alistipes shahii.

[00587] Вариант осуществления 54: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 53, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides stercoris, Blautia obeum и Alistipes shahii.

[00588] Вариант осуществления 55: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 53 или варианту осуществления 54, в которой Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14.

[00589] Вариант осуществления 56: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 53-55, в которой Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13.

[00590] Вариант осуществления 57: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 53-56, в которой Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9.

[00591] Вариант осуществления 58: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 53-57, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[00592] Вариант осуществления 59: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Alistipes shahii и Roseburia faecis.

[00593] Вариант осуществления 60: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 59, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Alistipes shahii и Roseburia faecis.

[00594] Вариант осуществления 61: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 59 или варианту осуществления 60, в которой Faecalibacterium

prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00595] Вариант осуществления 62: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 59-61, в которой Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13.

[00596] Вариант осуществления 63: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 59-62, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[00597] Вариант осуществления 64: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 59-63, в которой Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00598] Вариант осуществления 65: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Blautia obeum и Roseburia faecis.

[00599] Вариант осуществления 66: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 65, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides stercoris, Blautia obeum и Roseburia faecis.

[00600] Вариант осуществления 67: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 65 или варианту осуществления 66, в которой Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00601] Вариант осуществления 68: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 65-67, в которой Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 13.

[00602] Вариант осуществления 69: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 65-68, в которой Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9.

[00603] Вариант осуществления 70: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 65-69, в которой Roseburia faecis содержит

последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00604] Вариант осуществления 71: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-18, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере один из Bacteroides stercoris и Clostridium aldenense.

[00605] Вариант осуществления 72: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 71, в которой множество бактериальных изолятов продуцирует арильный углеводород для связывания с рецептором арильного углеводорода.

[00606] Вариант осуществления 73: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 71 или варианту осуществления 72, причем рецептор арильного углеводорода экспрессируется клеткой субъекта, которому вводят композицию.

[00607] Вариант осуществления 74: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 73, причем клетка представляет собой клетку кишечника или иммунную клетку.

[00608] Вариант осуществления 75: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 71-74, причем арильный углеводород выбран из группы, состоящей из индола, индол-3-уксусной кислоты (IAA), индол-3-альдегида (IAId), индол-3-молочной кислоты, индол-3-карбинола (I3C), индол-3-ацетонитрила (I3ACN), 3,3'-дииндолилметана (DIM), 2-(индол-3-илметил)-3,3'-дииндолилметана (Ltr-1), индоло[3,2-b]карбазола (ICZ), сложного метилового эфира 2-(1'H-индол-3'карбонил)-тиазол-4-карбоновой кислоты (ITE), 3-метил-индола (скатола), триптамина, кинуренина, кинурената, индиго, индирубина, индоксил-3-сульфата (I3S), ксантуреновой кислоты, циннабариновой кислоты и любых их комбинаций.

[00609] Вариант осуществления 76: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 75, причем арильный углеводород представляет собой IAA.

[00610] Вариант осуществления 77: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 76, причем IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 1 мкМ.

[00611] Вариант осуществления 78: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 76, причем IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 10 мкМ.

[00612] Вариант осуществления 79: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 76, причем IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 20 мкМ.

[00613] Вариант осуществления 80: фармацевтическая композиция по

варианту осуществления 76, причем IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 40 мкМ.

[00614] Вариант осуществления 81: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 76, причем IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 50 мкМ.

[00615] Вариант осуществления 82: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 76, причем IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 75 мкМ.

[00616] Вариант осуществления 83: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 76, причем IAA секретируется в концентрации по меньшей мере 100 мкМ.

[00617] Вариант осуществления 84: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 11, в которой по меньшей мере два бактериальных изолята включают Eubacterium rectale и Subdoligranulum variabile.

[00618] Вариант осуществления 85: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 84, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Coprococcus comes, Anaerostipes hadrus и Roseburia faecis.

[00619] Вариант осуществления 86: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 84 или варианту осуществления 85, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Coprococcus comes, Anaerostipes hadrus и Roseburia faecis.

[00620] Вариант осуществления 87: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 84-86, в которой Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00621] Вариант осуществления 88: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 84-87, в которой Anaerostipes hadrus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3.

[00622] Вариант осуществления 89: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 84-88, в которой Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00623] Вариант осуществления 90: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 84-89, в которой Coprococcus comes содержит

последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 17.

[00624] Вариант осуществления 91: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-18, в которой множество бактериальных штаммов не включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia faecis, Bacteroides cellulosilyticus, Alistipes shahii или Blautia obeum.

[00625] Вариант осуществления 92: фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, в которой множество бактериальных изолятов включает Roseburia faecis и Bacteroides cellulosilyticus, и по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii и Alistipes shahii, и при этом по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из образцов стула различных доноров.

[00626] Вариант осуществления 93: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 92, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Eubacterium rectale, Anaerostipes hadrus и Blautia obeum.

[00627] Вариант осуществления 94: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 92 или варианту осуществления 93, в которой множество бактериальных изолятов включает каждого из Roseburia faecis, Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii, Eubacterium rectale и Anaerostipes hadrus.

[00628] Вариант осуществления 95: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 92-94, в которой Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00629] Вариант осуществления 96: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 92-95, в которой Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14.

[00630] Вариант осуществления 97: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 92-96, в которой Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00631] Вариант осуществления 98: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 92-97, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[00632] Вариант осуществления 99: фармацевтическая композиция по

любому из вариантов осуществления 93-98, в которой Eubacterium rectale содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 8.

[00633] Вариант осуществления 100: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 93-99, в которой Anaerostipes hadrus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3.

[00634] Вариант осуществления 101: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 92-100, в которой множество бактериальных изолятов не включает по меньшей мере один из Anaerostipes hadrus и Blautia obeum.

[00635] Вариант осуществления 102: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 92, в которой множество бактериальных изолятов включает каждого из Roseburia faecis, Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Alistipes shahii и дополнительно включает Eubacterium rectale и Blautia obeum.

[00636] Вариант осуществления 103: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 102, в которой Roseburia faecis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 19.

[00637] Вариант осуществления 104: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 102 или варианту осуществления 103, в которой Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 14.

[00638] Вариант осуществления 105: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 102-104, в которой Faecalibacterium prausnitzii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

[00639] Вариант осуществления 106: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 102-105, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 18.

[00640] Вариант осуществления 107: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 102-106, в которой Eubacterium rectale содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 8.

[00641] Вариант осуществления 108: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 102-107, в которой Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9.

[00642] Вариант осуществления 109: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-108, в которой один или более из множества

бактериальных изолятов секретирует короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA) в кишечнике субъекта, которому вводят композицию.

[00643] Вариант осуществления 110: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 109, причем SCFA выбрана из группы, состоящей из уксусной кислоты, масляной кислоты, капроновой кислоты, муравьиной кислоты, гептановой кислоты, изомасляной кислоты, изокапроновой кислоту, изовалериановой кислоты, пропионовой кислоты, валериановой кислоты и их комбинации.

[00644] Вариант осуществления 111: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 109 или варианту осуществления 110, причем SCFA представляет собой масляную кислоту.

[00645] Вариант осуществления 112: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, причем уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 5 мМ.

[00646] Вариант осуществления 113: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, причем уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 10 мМ.

[00647] Вариант осуществления 114: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, причем уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 15 мМ.

[00648] Вариант осуществления 115: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, причем уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 20 мМ.

[00649] Вариант осуществления 116: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, причем уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 25 мМ.

[00650] Вариант осуществления 117: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, причем уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 30 мМ.

[00651] Вариант осуществления 118: фармацевтическая композиция по

варианту осуществления 111, причем уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 35 мМ.

[00652] Вариант осуществления 119: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, причем уровень масляной кислоты, продуцированной одним или более бактериальными изолятами в течение периода 24 часов составляет по меньшей мере 40 мМ.

[00653] Вариант осуществления 120: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, в которой один или более бактериальных изолятов, продуцирующих по меньшей мере одну SCFA, содержат последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 2.

[00654] Вариант осуществления 121: фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает бактериальный изолят, включающий Parabacteroides merdae, и по меньшей мере один из Alistipes finegoldii и Alistipes onderdonkii.

[00655] Вариант осуществления 122: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 121, в которой множество бактериальных изолятов включает как Alistipes finegoldii, так и Alistipes onderdonkii.

[00656] Вариант осуществления 123: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 122, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Akkermansia muciniphila, Dorea longicatena, Blautia obeum, Blautia sp., Bacteroides uniformis или Bacteroides vulgatus.

[00657] Вариант осуществления 124: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 123, в которой множество бактериальных изолятов включает каждого из Akkermansia muciniphila, Dorea longicatena, Blautia sp., Bacteroides uniformis и Bacteroides vulgatus.

[00658] Вариант осуществления 125: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 123 или варианту осуществления 124, в которой Parabacteroides merdae содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5.

[00659] Вариант осуществления 126: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 123-125, в которой Akkermansia muciniphila содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 20.

[00660] Вариант осуществления 127: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 123-126, в которой Alistipes finegoldii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 15.

[00661] Вариант осуществления 128: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 123-127, в которой Dorea longicatena содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 6.

[00662] Вариант осуществления 129: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 123-128, в которой Alistipes onderdonkii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 4.

[00663] Вариант осуществления 130: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 123-129, в которой Blautia sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 34.

[00664] Вариант осуществления 131: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 123-130, в которой Bacteroides uniformis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 16.

[00665] Вариант осуществления 132: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 123-131, в которой Bacteroides vulgatus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 12.

[00666] Вариант осуществления 133: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-132, в которой множество бактериальных изолятов не включает один из Alistipes finegoldii и Alistipes onderdonkii.

[00667] Вариант осуществления 134: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 133, в которой множество бактериальных изолятов не включает Alistipes finegoldii.

[00668] Вариант осуществления 135: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 121, в которой множество бактериальных изолятов включает Alistipes finegoldii и дополнительно включает Akkermansia muciniphila, Dorea longicatena, Blautia obeum, Blautia sp., Bacteroides uniformis и Bacteroides vulgatus.

[00669] Вариант осуществления 136: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 135, в которой Parabacteroides merdae содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5.

[00670] Вариант осуществления 137: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 135 или варианту осуществления 136, в которой Akkermansia muciniphila содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 20.

[00671] Вариант осуществления 138: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 135-137, в которой Alistipes finegoldii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 15.

[00672] Вариант осуществления 139: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 135-138, в которой Dorea longicatena содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 6.

[00673] Вариант осуществления 140: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 135-139, в которой Blautia obeum содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 9.

[00674] Вариант осуществления 141: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 135-140, в которой Blautia sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 34.

[00675] Вариант осуществления 142: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 135-141, в которой Bacteroides uniformis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 16.

[00676] Вариант осуществления 143: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 135-142, в которой Bacteroides vulgatus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 12.

[00677] Вариант осуществления 144: фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, в которой множество бактериальных изолятов включаетAlistipes finegoldii и по меньшей мере один из Bacteroides uniformis и Dorea longicatena.

[00678] Вариант осуществления 145: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 144, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Akkermansia muciniphila, Bacteroides vulgatus и Blautia sp.

[00679] Вариант осуществления 146: фармацевтическая композиция по

варианту осуществления 145, в которой множество бактериальных изолятов включает каждого из Bacteroides uniformis, Dorea longicatena, Akkermansia muciniphila, Bacteroides vulgatus и Blautia sp.

[00680] Вариант осуществления 147: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 145 или варианту осуществления 146, в которой Alistipes finegoldii содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 15.

[00681] Вариант осуществления 148: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 145-147, в которой Bacteroides uniformis содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 11.

[00682] Вариант осуществления 149: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 145-148, в которой Dorea longicatena содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 6.

[00683] Вариант осуществления 150: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 145-149, в которой Akkermansia muciniphila содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 20.

[00684] Вариант осуществления 151: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 145-150, в которой Bacteroides vulgatus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 12.

[00685] Вариант осуществления 152: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 145-151, в которой Blautia sp. содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 34.

[00686] Вариант осуществления 153: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 144-152, в которой множество бактериальных изолятов не включает один из Bacteroides uniformis или Dorea longicatena.

[00687] Вариант осуществления 154: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-153, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере один бактериальный изолят, представленный в таблице 3.

[00688] Вариант осуществления 155: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 154, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят модулирует продукцию или высвобождение цитокина эукариотической клеткой.

[00689] Вариант осуществления 156: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 155, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят снижает продукцию или высвобождение провоспалительного цитокина эукариотической клеткой.

[00690] Вариант осуществления 157: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 156, причем провоспалительный цитокин выбран из группы, состоящей из: IFNγ, IL-12p70, IL-1 (например, IL-1α, IL-1β), IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, MCP1, MIP1α, MIP1β, TNFα, TNF-γ и их комбинации.

[00691] Вариант осуществления 158: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 155-157, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят повышает продукцию или высвобождение противовоспалительного цитокина эукариотической клеткой.

[00692] Вариант осуществления 159: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 158, причем противовоспалительный цитокин выбран из группы, состоящей из: IL-10, IL-13, IL-4, IL-5, TGF-β и их комбинации.

[00693] Вариант осуществления 160: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 159, причем противовоспалительный цитокин представляет собой IL-10.

[00694] Вариант осуществления 161: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 160, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 500 пг/мл IL-10.

[00695] Вариант осуществления 162: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 160, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 1000 пг/мл IL-10.

[00696] Вариант осуществления 163: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 160, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 1500 пг/мл IL-10.

[00697] Вариант осуществления 164: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 160, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 2000 пг/мл IL-10.

[00698] Вариант осуществления 165: фармацевтическая композиция по

варианту осуществления 160, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 2500 пг/мл IL-10.

[00699] Вариант осуществления 166: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 160, в которой по меньшей мере один бактериальный изолят индуцирует продукцию или высвобождение эукариотической клеткой по меньшей мере 3000 пг/мл IL-10.

[00700] Вариант осуществления 167: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 154-160, причем эукариотическая клетка представляет собой культивируемую клетку.

[00701] Вариант осуществления 168: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 167, причем культивируемая клетка представляет собой мононуклеарную клетку периферической крови (PBMC).

[00702] Вариант осуществления 169: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 154-168, причем эукариотическая клетка представляет собой клетку субъекта, которому вводят композицию.

[00703] Вариант осуществления 170: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 169, причем клетка субъекта выбрана из группы, состоящей из: эпителиальной клетки, клетки собственной пластинки кишечника, эндотелиальной клетки, фибробласта, стромальной клетки, макрофага, B-лимфоцита, T-лимфоцита, мастоцита и мононуклеарной клетки периферической крови (PBMC).

[00704] Вариант осуществления 171: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 170, причем клетка субъекта представляет собой эпителиальную клетку, и эпителиальная клетка представляет собой эпителиальную клетку кишечника.

[00705] Вариант осуществления 172: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-171, причем фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы для перорального введения.

[00706] Вариант осуществления 173: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 172, в которой капсула содержит покрытие для замедленного высвобождения.

[00707] Вариант осуществления 174: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 172 или варианту осуществления 173, в которой капсула содержит гидрофобное покрытие.

[00708] Вариант осуществления 175: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-173, причем фармацевтическая композиция

составлена для доставки смеси в кишечник.

[00709] Вариант осуществления 176: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 175, причем фармацевтическая композиция составлена для доставки смеси в тонкий кишечник.

[00710] Вариант осуществления 177: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 175 или варианту осуществления 176, причем композиция составлена для доставки смеси в толстый кишечник.

[00711] Вариант осуществления 178: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-177, в которой смесь является лиофилизированной.

[00712] Вариант осуществления 179: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-178, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один из фармацевтически приемлемых антиоксиданта, криопротектора, лиопротектора, связующего вещества, разрыхлителя, вспомогательного вещества, наполнителя, консерванта, кислото-супрессивного вещества, антацида, H2 антагониста и/или ингибитора протонного насоса.

[00713] Вариант осуществления 180: способ лечения или предупреждения расстройства, связанного с дисбиозом кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-179.

[00714] Вариант осуществления 181: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 180, причем расстройство выбрано из группы, состоящей из: воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), синдрома раздраженного кишечника (СРК), инфекции C. difficile (CDI), связанного с C. difficile заболевания (CDAD), неблагоприятного эффекта, вызванного приемом антибиотиков, и их комбинации.

[00715] Вариант осуществления 182: способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту множества бактериальных изолятов, причем один из бактериальных изолятов включает Bacteroides cellulosilyticus, и при этом по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из образцов стула различных доноров.

[00716] Вариант осуществления 183: способ по варианту осуществления 182, в котором Bacteroides cellulosilyticus содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 26.

[00717] Вариант осуществления 184: способ по варианту осуществления 182 или варианту осуществления 183, в котором множество бактериальных изолятов

дополнительно включает Odoribacter splanchnicus.

[00718] Вариант осуществления 185: способ производства смеси бактериальных изолятов, причем способ включает выбор первого бактериального изолята на основе уровня короткоцепочечной жирной кислоты (SCFA), продуцированной первым бактериальным изолятом; выбор второго бактериального изолята на основе относительного содержания соответствующего бактериального штамма у здорового субъекта-человека по сравнению с субъектом, страдающим воспалительным заболеванием кишечника, причем второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 97% идентичную последовательности 16S рРНК соответствующего бактериального штамма; и объединение первого и второго бактериальных изолятов с получением смеси бактериальных изолятов.

[00719] Вариант осуществления 186: способ по варианту осуществления 185, в котором первый бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 2.

[00720] Вариант осуществления 187: способ по варианту осуществления 185 или варианту осуществления 186, в котором второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 4.

[00721] Вариант осуществления 188: способ по любому из вариантов осуществления 185-187, причем способ дополнительно включает выбор третьего бактериального изолята на основе модуляции бактериальным изолятом уровня цитокина, продуцируемого эукариотической клеткой.

[00722] Вариант осуществления 189: способ по варианту осуществления 188, в котором третий бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00723] Вариант осуществления 190: способ по любому из вариантов осуществления 185-189, причем способ дополнительно включает выбор четвертого бактериального изолята на основе уровня арильного углеводорода, продуцированного четвертым бактериальным изолятом.

[00724] Вариант осуществления 191: способ по варианту осуществления 190, в котором четвертый бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 6.

[00725] Вариант осуществления 192: фармацевтическая композиция, содержащая микробную смесь, причем микробная смесь содержит следующее: первый человеческий бактериальный изолят, который индуцирует соотношение IL-10:IL-12, составляющее по меньшей мере 50, или соотношение IL-10:TNF-альфа, составляющее по меньшей мере 1, при инкубации с популяцией эукариотических клеток в первом функциональном анализе; и второй человеческий бактериальный изолят, который продуцирует короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA) в концентрации по меньшей мере 10 мМ, измеренной посредством второго функционального анализа; причем первый и второй бактериальные изоляты способны приживляться в кишечнике субъекта после введения фармацевтической композиции субъекту.

[00726] Вариант осуществления 193: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 192, причем соотношение IL-10:IL-12 составляет по меньшей мере 100.

[00727] Вариант осуществления 194: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 192, причем соотношение IL-10:IL-12 составляет по меньшей мере 500.

[00728] Вариант осуществления 195: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 192, причем соотношение IL-10:IL-12 составляет по меньшей мере 1000.

[00729] Вариант осуществления 196: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 192, причем соотношение IL-10:IL-12 составляет по меньшей мере 2000.

[00730] Вариант осуществления 197: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 192, причем соотношение IL-10:TNF-альфа составляет по меньшей мере 2.

[00731] Вариант осуществления 198: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 192, причем соотношение IL-10:TNF-альфа составляет по меньшей мере 5.

[00732] Вариант осуществления 199: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 192, причем соотношение IL-10:TNF-альфа составляет по меньшей мере 10.

[00733] Вариант осуществления 200: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 192, причем соотношение IL-10:TNF-альфа составляет по меньшей мере 20.

[00734] Вариант осуществления 201: фармацевтическая композиция по

любому из вариантов осуществления 192-200, причем популяция эукариотических клеток включает популяцию PBMC.

[00735] Вариант осуществления 202: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-201, причем первый человеческий бактериальный изолят инкубируется с популяцией эукариотических клеток в течение около 24 часов.

[00736] Вариант осуществления 203: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 178-188, причем SCFA представляет собой бутират.

[00737] Вариант осуществления 204: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-203, причем SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 20 мМ.

[00738] Вариант осуществления 205: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-204, причем SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 25 мМ.

[00739] Вариант осуществления 206: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-205, причем SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 30 мМ.

[00740] Вариант осуществления 207: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-206, причем SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 35 мМ.

[00741] Вариант осуществления 208: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-207, причем второй функциональный анализ включает инкубацию второго бактериального изолята с субстратом.

[00742] Вариант осуществления 209: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 208, причем субстрат содержит по меньшей мере одно из олигосахарида, Sunfiber или ячменного солода.

[00743] Вариант осуществления 210: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 209, причем олигосахарид включает по меньшей мере один из фруктоолигосахарида (FOS) и ксилоолигосахарида (XOS).

[00744] Вариант осуществления 211: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 210, причем субстрат содержит как фруктоолигосахарид (FOS), так и ксилоолигосахарид (XOS).

[00745] Вариант осуществления 212: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-211, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную

последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 2.

[00746] Вариант осуществления 213: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-212, в которой второй бактериальный изолят включает Anaerostipes sp.

[00747] Вариант осуществления 214: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 213, в которой Anaerostipes sp. представляет собой Anaerostipes hadrus.

[00748] Вариант осуществления 215: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-214, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 3.

[00749] Вариант осуществления 216: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-215, в которой второй бактериальный изолят включает Roseburia sp.

[00750] Вариант осуществления 217: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 216, в которой Roseburia sp. представляет собой Roseburia faecis.

[00751] Вариант осуществления 218: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-217, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 19.

[00752] Вариант осуществления 219: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-218, в которой второй бактериальный изолят включает Eubacterium sp.

[00753] Вариант осуществления 220: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 219, в которой Eubacterium sp. представляет собой Eubacterium rectale.

[00754] Вариант осуществления 221: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-220, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 8.

[00755] Вариант осуществления 222: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-221, в которой второй бактериальный изолят включает Coprococcus sp.

[00756] Вариант осуществления 223: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 222, в которой Coprococcus sp. представляет собой Coprococcus

comes.

[00757] Вариант осуществления 224: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-223, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 17.

[00758] Вариант осуществления 211: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 192-224, в которой первый бактериальный изолят содержит последовательность 16S, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 3.

[00759] Вариант осуществления 212: фармацевтическая композиция, содержащая микробную смесь, причем микробная смесь содержит следующее: первый человеческий бактериальный изолят, способный продуцировать короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA) в концентрации по меньшей мере 10 мМ, измеренной посредством первого функционального анализа; и второй человеческий бактериальный изолят, способный продуцировать, согласно измерению посредством второго функционального анализа, по меньшей мере одно из следующих: (i) индол на уровне по меньшей мере в 5 раз выше уровня индола, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; (ii) триптамин на уровне по меньшей мере в 1,4 раз выше уровня триптамина, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; (iii) кинуренат на уровне по меньшей мере в 1,4 раз выше уровня кинурената, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; (iv) кинуренин на уровне по меньшей мере в 2,5 раз выше уровня кинуренина, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; и (v) индол-3-уксусную кислоту на уровне по меньшей мере в 2 раза выше уровня индол-3-уксусной кислоты, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом; причем контрольный бактериальный штамм выбран по меньшей мере из одного из Peptostreptococcus russellii и Peptostreptococcus anaerobius; причем первый и второй бактериальные изоляты приживляются в кишечнике субъекта после введения фармацевтической композиции субъекту.

[00760] Вариант осуществления 213: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 212, причем второй функциональный анализ включает отдельную инкубацию второго бактериального изолята и контрольного штамма с триптофаном.

[00761] Вариант осуществления 214: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 212 или варианту осуществления 213, в которой второй бактериальный изолят продуцирует индол на уровне по меньшей мере в 50 раз выше

уровня индола, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом.

[00762] Вариант осуществления 215: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-214, в которой второй бактериальный изолят продуцирует индол на уровне по меньшей мере в 100 раз выше уровня индола, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом.

[00763] Вариант осуществления 216: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-215, в которой второй бактериальный изолят продуцирует индол на уровне по меньшей мере в 150 раз выше уровня индола, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом.

[00764] Вариант осуществления 217: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 214-216, в которой второй бактериальный изолят включает Clostridium aldenense.

[00765] Вариант осуществления 218: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 214-217, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 10.

[00766] Вариант осуществления 219: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-218, в которой второй бактериальный изолят продуцирует триптамин на уровне по меньшей мере в 1,5 раза выше уровня триптамина, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом.

[00767] Вариант осуществления 220: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 219, в которой второй бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus.

[00768] Вариант осуществления 221: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 219 или варианту осуществления 220, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 2.

[00769] Вариант осуществления 222: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-218, в которой второй бактериальный изолят продуцирует кинуренат на уровне по меньшей мере в 1,5 раза выше уровня кинуренata, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом.

[00770] Вариант осуществления 223: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 222, в которой второй бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus.

[00771] Вариант осуществления 224: фармацевтическая композиция по

варианту осуществления 222 или варианту осуществления 223, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 2.

[00772] Вариант осуществления 225: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-224, в которой второй бактериальный изолят продуцирует кинуренин на уровне по меньшей мере в 3 раза выше уровня триптамина, продуцируемого контрольным бактериальным штаммом.

[00773] Вариант осуществления 226: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 225, в которой второй бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus или Bacteroides stercoris.

[00774] Вариант осуществления 227: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 225 или варианту осуществления 226, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 13.

[00775] Вариант осуществления 228: фармацевтическая композиция по меньшей мере по одному из вариантов осуществления 225-227, причем контрольный бактериальный штамм включает Peptostreptococcus anaerobius.

[00776] Вариант осуществления 229: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-228, в которой второй бактериальный изолят продуцирует индол-3-уксусную кислоту на уровне по меньшей мере в 3 раза выше уровня индол-3-уксусной кислоты, продуцируемой контрольным бактериальным штаммом.

[00777] Вариант осуществления 230: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 229, в которой второй бактериальный изолят продуцирует индол-3-уксусную кислоту на уровне по меньшей мере в 8 раз выше уровня индол-3-уксусной кислоты, продуцируемой контрольным бактериальным штаммом.

[00778] Вариант осуществления 231: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 230, в которой второй бактериальный изолят включает Odoribacter splanchnicus или Clostridium aldenense.

[00779] Вариант осуществления 232: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 230 или варианту осуществления 231, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 10.

[00780] Вариант осуществления 233: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-232, причем SCFA представляет собой бутират.

[00781] Вариант осуществления 234: фармацевтическая композиция по

любому из вариантов осуществления 212-233, причем SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 20 мМ.

[00782] Вариант осуществления 235: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-234, причем SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 25 мМ.

[00783] Вариант осуществления 236: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-235, причем SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 30 мМ.

[00784] Вариант осуществления 237: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-236, причем SCFA продуцируется в концентрации по меньшей мере 35 мМ.

[00785] Вариант осуществления 238: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-237, причем второй функциональный анализ включает инкубацию второго бактериального изолята с субстратом.

[00786] Вариант осуществления 239: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 238, причем субстрат содержит по меньшей мере одно из олигосахарида, Sunfiber или ячменного солода.

[00787] Вариант осуществления 240: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 239, причем олигосахарид включает по меньшей мере один из фруктоолигосахарида (FOS) и ксилоолигосахарида (XOS).

[00788] Вариант осуществления 241: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 240, причем субстрат содержит как фруктоолигосахарид (FOS), так и ксилоолигосахарид (XOS).

[00789] Вариант осуществления 242: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 212-241, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в таблице 2.

[00790] Вариант осуществления 243: способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 192-242 субъекту, нуждающемуся в этом.

[00791] Вариант осуществления 244: способ по варианту осуществления 243, в котором дозировка по меньшей мере одного из первого бактериального изолята и второго бактериального изолята составляет менее 10^{10} клеток/мл.

[00792] Вариант осуществления 245: фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, в которой множество бактериальных

изолятов включает Bacteroides cellulosilyticus и по меньшей мере один из Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Subdoligranulum variabile и Eubacterium rectale, причем по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из образцов стула различных доноров.

[00793] Вариант осуществления 246: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 245, в которой множество бактериальных изолятов включает Odoribacter splanchnicus.

[00794] Вариант осуществления 247: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 246, в которой множество бактериальных изолятов включает Faecalibacterium prausnitzii.

[00795] Вариант осуществления 248: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 247, в которой множество бактериальных изолятов включает два различных бактериальных изолята, каждый из которых является представителем вида Faecalibacterium prausnitzii.

[00796] Вариант осуществления 249: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 247, в которой множество бактериальных изолятов включает Subdoligranulum variabile.

[00797] Вариант осуществления 250: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 248, в которой множество бактериальных изолятов включает Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[00798] Вариант осуществления 251: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 249, в которой множество бактериальных изолятов включает Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[00799] Вариант осуществления 252: фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, в которой множество бактериальных изолятов включает два различных бактериальных изолята, каждый из которых является представителем вида Faecalibacterium prausnitzii.

[00800] Вариант осуществления 253: композиция по варианту осуществления 252, в которой два различных бактериальных изолята выбраны из образцов стула различных доноров-людей.

[00801] Вариант осуществления 254: композиция по варианту осуществления 252, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Bacteroides cellulosilyticus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[00802] Вариант осуществления 255: композиция по варианту осуществления 252, в которой множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Bacteroides cellulosilyticus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

[00803] Вариант осуществления 256: способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту первой фармацевтической композиции, содержащей бактериальный изолят, включающий Bacteroides cellulosilyticus, и введение субъекту второй фармацевтической композиции, содержащей второй бактериальный изолят.

[00804] Вариант осуществления 257: способ по варианту осуществления 256, в котором множество бактериальных изолятов дополнительно включает по меньшей мере один из Faecalibacterium prausnitzii, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Subdoligranulum variabile и Eubacterium rectale.

[00805] Вариант осуществления 258: способ по варианту осуществления 256, в котором множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Faecalibacterium prausnitzii, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Subdoligranulum variabile и Eubacterium rectale.

[00806] Вариант осуществления 259: способ по варианту осуществления 256, в котором множество бактериальных изолятов дополнительно включает каждого из Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Eubacterium rectale, и два различных бактериальных изолята, каждый из которых является представителем вида Faecalibacterium prausnitzii.

[00807] Вариант осуществления 260: способ производства, причем способ включает культивацию Bacteroides cellulosilyticus в виде чистой культуры; и лиофилизацию бактерий из чистой культуры B. cellulosilyticus с получением лиофилизата B. cellulosilyticus.

[00808] Вариант осуществления 261: способ по варианту осуществления 260, дополнительно включающий объединение лиофилизата B. cellulosilyticus со вторым лиофилизатом, причем второй лиофилизат получают посредством лиофилизации бактерий из чистой культуры по меньшей мере одного из Faecalibacterium prausnitzii, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii, Subdoligranulum variabile и Eubacterium rectale.

[00809] Вариант осуществления 262: фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем количество клеток первого бактериального изолята из множества бактериальных изолятов по меньшей мере на 1%

больше количества клеток второго бактериального изолята из множества бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов выбрано из группы, состоящей из: Bacteroides cellulosilyticus, Faecalibacterium prausnitzii, Subdogranulum variabile, Eubacterium rectale, Odoribacter splanchnicus, Alistipes shahii, Roseburia faecis и Akkermansia muciniphila.

[00810] Вариант осуществления 263: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 262, причем количество клеток первого бактериального изолята по меньшей мере на 10% больше количества клеток второго бактериального изолята.

[00811] Вариант осуществления 264: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 262 или 263, в которой первый бактериальный изолят включает один из Eubacterium rectale и Faecalibacterium prausnitzii.

[00812] Вариант осуществления 265: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 262 или 263, в которой второй бактериальный изолят включает один из Alistipes shahii и Akkermansia muciniphila.

[00813] Вариант осуществления 266: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 262 или 263, в которой каждый из первого и второго бактериальных изолятов включает Faecalibacterium prausnitzii.

[00814] Вариант осуществления 267: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 266, в которой первый бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 7.

[00815] Вариант осуществления 268: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 266 или 267, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 1.

[00816] Вариант осуществления 269: фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, причем количество клеток первого бактериального изолята из множества бактериальных изолятов по меньшей мере на 1% больше количества клеток второго бактериального изолята из множества бактериальных изолятов, причем каждый из первого и второго бактериальных изолятов включает Faecalibacterium prausnitzii.

[00817] Вариант осуществления 270: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 269, причем количество клеток первого бактериального изолята по меньшей мере на 10% больше количества клеток второго бактериального изолята.

[00818] Вариант осуществления 271: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 269 или 270, в которой первый бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 7.

[00819] Вариант осуществления 272: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 269-271, в которой второй бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 1.

[00820] Вариант осуществления 273: фармацевтическая композиция, содержащая бактериальный изолят, причем бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 97% идентична последовательности 16S рРНК бактериального штамма, который либо (i) больше содержится в группе здоровых людей, чем в группе пациентов с язвенным колитом (ЯК), и/или (ii) коррелирует с клинической ремиссией одного или более симптомов ЯК в группе пациентов после лечения каждого пациента из группы пациентов посредством трансплантации фекальной микробиоты, причем перекрестное комбинированное p-значение бактериального штамма меньше $1x10^{-10}$.

[00821] Вариант осуществления 274: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 273, в которой бактериальный изолят содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 99% идентична последовательности 16S рРНК бактериального штамма.

[00822] Вариант осуществления 275: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 273 или 274, в которой бактериальный изолят включает по меньшей мере один из Odoribacter splanchnicus, Eubacterium rectale, Bacteroides cellulosilyticus и Alistipes shahii.

[00823] Вариант осуществления 276: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 273-275, в которой перекрестное комбинированное p-значение бактериального штамма составляет менее $1x10^{-14}$.

[00824] Вариант осуществления 277: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 273-276, в которой бактериальный изолят включает по меньшей мере один из Odoribacter splanchnicus и Alistipes shahii.

[00825] Вариант осуществления 278: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 273-277, в которой перекрестное комбинированное p-значение бактериального штамма составляет менее $1x10^{-20}$.

[00826] Вариант осуществления 279: фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 273-278, в которой бактериальный изолят содержит Alistipes shahii.

[00827] Вариант осуществления 280: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 279, в которой Alistipes shahii содержит последовательность 16S

рРНК, которая по меньшей мере на 97% идентична SEQ ID NO: 18.

[00828] Вариант осуществления 281: способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 245-280 субъекту, нуждающемуся в этом.

[00829] Вариант осуществления 282: фармацевтическая композиция, содержащая бактериальную смесь, которая содержит множество бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает два или более бактериальных изолятов, каждый из которых является представителем рода Bacteroides, причем по меньшей мере один из двух или более бактериальных изолятов включает Bacteroides cellulosilyticus или Bacteroides stercoris.

[00830] Вариант осуществления 283: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 282, в которой два или более бактериальных изолятов включают бактериальный изолят, включающий Bacteroides cellulosilyticus, и бактериальный изолят, включающий Bacteroides stercoris.

[00831] Вариант осуществления 284: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 283, в которой бактериальный изолят, включающий Bacteroides cellulosilyticus, содержит последовательность 16S рРНК, включающую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[00832] Вариант осуществления 285: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 284, в которой бактериальный изолят, включающий Bacteroides stercoris, содержит последовательность 16S рРНК, включающую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13.

[00833] Вариант осуществления 286: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 285, в которой бактериальная смесь дополнительно включает два бактериальных изолята, включающих Faecalibacterium prausnitzii.

[00834] Вариант осуществления 287: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 286, в которой один из двух бактериальных изолятов, включающий Faecalibacterium prausnitzii, содержит последовательность 16S рРНК, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7, и другой из двух бактериальных изолятов, включающий Faecalibacterium prausnitzii, содержит последовательность 16S рРНК, включающую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1.

[00835] Вариант осуществления 288: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 287, в которой бактериальная смесь дополнительно содержит бактериальный изолят, включающий Odoribacter splanchnicus.

[00836] Вариант осуществления 289: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 288, в которой бактериальный изолят, включающий Odoribacter splanchnicus, содержит последовательность 16S рРНК, включающую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

[00837] Вариант осуществления 290: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 289, в которой бактериальная смесь дополнительно содержит бактериальный изолят, включающий Akkermansia muciniphila.

[00838] Вариант осуществления 291: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 290, в которой бактериальный изолят, включающий Akkermansia muciniphila, содержит последовательность 16S рРНК, включающую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 20.

[00839] Вариант осуществления 292: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 291, в которой бактериальная смесь дополнительно содержит бактериальный изолят, включающий Eubacterium rectale.

[00840] Вариант осуществления 293: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 292, в которой бактериальный изолят, включающий Eubacterium rectale, содержит последовательность 16S рРНК, включающую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 8.

[00841] Вариант осуществления 294: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 293, в которой бактериальная смесь дополнительно содержит бактериальный изолят, включающий Roseburia faecis.

[00842] Вариант осуществления 295: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 294, в которой бактериальный изолят, включающий Roseburia faecis, содержит последовательность 16S рРНК, включающую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 19.

[00843] Вариант осуществления 296: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 295, в которой бактериальная смесь дополнительно содержит бактериальный изолят, включающий Alistipes shahii.

[00844] Вариант осуществления 297: фармацевтическая композиция по варианту осуществления 296, в которой бактериальный изолят, включающий Alistipes shahii, содержит последовательность 16S рРНК, включающую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18.

[00845] Вариант осуществления 298: способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 282-297 субъекту, нуждающемуся в этом.

[00846] Вариант осуществления 299: фармацевтическая композиция, содержащая смесь по меньшей мере двух бактериальных изолятов, причем по меньшей мере один из бактериальных изолятов содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности 16S рРНК бактериального изолята, представленного в любой из таблиц 1-51, и при этом по меньшей мере два бактериальных изолята выделены из образцов стула различных доноров.

[00847] Вариант осуществления 300: способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение фармацевтической композиции по варианту осуществления 299 субъекту, нуждающемуся в этом.

ПРИМЕРЫ

[00848] Примеры в данном документе приведены для иллюстрации преимуществ и пользы настоящей технологии, а также для дополнительной помощи специалисту средней квалификации в данной области при получении или использовании композиций по настоящей технологии. Приведенные в данном документе примеры также представлены для более полной иллюстрации предпочтительных аспектов настоящей технологии. Примеры никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего раскрытия, как определено прилагаемой формулой изобретения. Примеры могут включать или внедрять любые изменения, аспекты или варианты осуществления настоящей технологии, описанные выше. Каждое из изменений, аспектов или вариантов осуществления, описанных выше, может дополнительно включать или внедрять изменения любого или всех других изменений, аспектов или вариантов осуществления настоящей технологии.

Пример 1. Выделение и выращивание бактериальных изолятов

[00849] Образцы стула представляющих интерес доноров-людей собирали и проверяли на наличие патогенов. Отбирали шесть доноров, образцы стула которых не содержали патогенов. Затем стул донора собирали в фильтровальные мешки Whirl-Pak®, суспендировали в буфере (12,5% глицерина и 0,9% ФСБ, pH 7,4) и гомогенизировали. Фильтрат разбавляли ~10^3 раз в ФСБ, содержащем 0,05% цистеина, либо высевали на плотную среду для выделения (Isolation Media, IM; см. ниже для каждого штамма), либо инокулировали в бульон IM, и выращивали в анаэробных условиях. Бактериальные изоляты очищали с планшетов посредством сбора колоний бактерий и из бульона IM посредством разбавления до исчезновения. После очистки каждый бактериальный изолят выращивали в бульоне IM в анаэробных условиях для дальнейшей характеризации, и аликвоты замораживали при -80°C в 20% глицерине для получения исходных культур.

Среды для выделения (IM) штаммов

Следующие IM применяли для культивирования штаммов, используемых в данном исследовании. В каждом случае агар не применяли для культур, выращенных в бульоне.

1. Сложная кишечная среда (CGM)

CGM применяли для культивации бактерий из следующего рода и вида:

- Alistipes onderdonkii (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 4, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор E));

- Bacteroides uniformis (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO:16; который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (соответственно «Донор K» и «Донор E»)).

Состав (на литр):

Триптон	2 г
Пептон из казеина	2 г
Дрожжевой экстракт	1 г
D-глюкоза	0,4 г
L-цистеин	0,5 г
D-(+)-целлобиоза	1 г
D-(+)-мальтоза	1 г
D-(-) фруктоза	1 г
Мясной экстракт	5 г
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,0025 г
$NaHCO_3$	0,4 г
$NaCl_2$	0,08 г
Фосфатный буфер	100 мМ
$CaCl_2$	0,8%
Витамин K (менадион)	5,8 мМ
$FeSO_4$	1,44 мМ
Гистидин гематин	0,1%
Tween80	0,05%
Смесь витаминов ATCC	1%
Смесь следовых минеральных веществ ATCC	1%
Уксусная кислота	30 мМ
Изовалериановая кислота	1 мМ
Пропионовая кислота	8 мМ
Масляная кислота	4 мМ

Резазурин	4 мМ
Агар	1,5%

Конечный pH 7,0 ± 0,2

2. Минимальная муциновая среда (Min muc)

Минимальную муциновую среду применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Dorea longicatena (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 6, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор F)).

Состав (на литр):

5-кратное минимальное содержание солей (см. ниже)	11,28 г
Агар	12 г
Муцин из желудка свиньи, II типа	2,5 г

Конечный pH 6,8 ± 0,2

5-кратное минимальное содержание солей (HiMedia® M1253) (применяемое в среде Min muc)

Состав (на литр):

Динатрия фосфат	33,9 г
Фосфат калия	15 г
Хлорид натрия	2,5 г
Хлорид аммония	5 г

3. Растительный агар с сердечно-мозговой вытяжкой с добавками (vBHI3)

Среду vBHI3 применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Odoribacter splanchnicus (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 2, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор G));
- Bacteroides cellulosilyticus (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 14, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор G));
- Blautia obeum (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 9, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор G));

- Blautia sp., (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 34, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор H);
- Parabacteroides merdae (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 5, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор H).

Состав (на литр):

Пептон HiVeg™ № 3 (HiMedia® RM005V)	10 г
Специальная вытяжка HiVeg™ (HiMedia® RM188V)	7,5 г
Вытяжка HiVeg™ (HiMedia® RM191V)	10 г
Декстроза	2 г
Хлорид натрия	5 г
Динатрийфосфат	2,5 г
Агар	12 г
L-цистеин	0,005 г
Гемин	0,05 мг
Витамин K	0,0025 мг

Конечный pH 7,4 ± 0,2

4. Растительный агар с сердечно-мозговой вытяжкой с добавками и таурохолатом натрия (vBHI3 + NaTau)

Среду vBHI3+NaTau применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Anaerostipes hadrus (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 3, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (донор G));
- Clostridium aldenense (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 10, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (донор G)).

Состав (на литр):

Следует использовать рецепт растительного агара с сердечно-мозговой вытяжкой с добавками (vBHI3)

Плюс таурохолат натрия 1 г

Конечный pH 7,4 ± 0,2

5. 0,2X растительный агар с сердечно-мозговой вытяжкой с добавками и

муцином (vBHI3 + муцин)

Среду vBHI3+муцин применяли для культивации бактерий из следующего рода и вида:

- Alistipes finegoldii (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 15, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (донор E)).

Состав (на литр):

Пептон HiVeg™ № 3 (HiMedia® RM005V)	2 г
Специальная вытяжка HiVeg™ (HiMedia® RM188V)	1,5 г
Вытяжка HiVeg™ (HiMedia® RM191V)	2 г
Декстроза	0,4 г
Хлорид натрия	1 г
Динатрийфосфат	0,5 г
Агар	12 г
L-цистеин	0,005 г
Гемин	0,05 мг
Витамин K	0,0025 мг
Муцин из желудка свиньи, II типа	2,5 г

Конечный pH 7,4 ± 0,2

6. Растительная усиленная клостридиальная среда с рубцом (vRCM + рубец)

Среду vRCM+рубец применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Coprococcus comes (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 17, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор J)).

Состав (на литр):

Дифференциальный усиленный клостридиальный бульон HiVeg (см. ниже)	29 г
Очищенный агар	12 г
Сок рубца	30%
L-цистеин	0,005 г

Конечный pH 7,2 ± 0,2

Дифференциальный усиленный клостридиальный бульон HiVeg™ (HiMedia MV549) (применяемый в среде vRCM + рубец)

Состав (на литр):

Пептон HiVeg™	10 г
Экстракт HiVeg™	10 г
Дрожжевой экстракт	1,5 г
Крахмал	1 г
Ацетат натрия	5 г
Глюкоза	1 г
L-цистеина гидрохлорид	0,5 г

7. Анаэробный агар Уилкинса-Чалгрена с мясом, прошедшим тепловую обработку (WCA+CM)

Среду WCA+CM применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Eubacterium rectale (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 8, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор F)).

Состав (на литр):

Анаэробный бульон Уилкинса-Чалгрена (см. ниже)	33 г
Очищенный агар	12 г
Гранулы измельченного мяса, прошедшего тепловую обработку	10 г
L-цистеин	0,005 г
Гемин	0,05 мг
Витамин K	0,0025 мг

Конечный pH 7 ± 0,2

Анаэробный бульон Уилкинса-Чалгрена (Oxoid CM0643) (применяемый в среде WCA+CM)

Состав (на литр):

Триптон	10 г
Пептон желатина	10 г
Дрожжевой экстракт	5 г
Глюкоза	1 г
Хлорид натрия	5 г

L-аргинин	1 г
Пируват натрия	1 г
Менадион	0,0005 г
Гемин	0,005 г
Конечный pH	7,1 ± 0,2

8. Дрожжевой казитоновый агар с жирными кислотами и углеводами (YCFAC)

Среду YCFAC применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Faecalibacterium prausnitzii (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, каждый из которых выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (соответственно, «Донор E» и «Донор F»);
- Alistipes shahii (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 18, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор E);
- Bacteroides uniformis (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO:16; который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (соответственно «Донор K» и «Донор E»)).
- Bacteroides vulgatus (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 12, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор K);
- Roseburia faecis (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 19, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор E);
- Bacteroides stercoris (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 13, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор K).

Среду предварительно приобретали у Anaerobe Systems (№ по кат. AS-675)

Состав (на литр):

Казитон	10,00 г
Дрожжевой экстракт	2,50 г
Бикарбонат натрия	4,00 г
Глюкоза	2,00 г
Целлобиоза	2,00 г
Мальтоза	2,00 г
Одноосновный фосфат калия	0,45 г

Двухосновный фосфат калия	0,45 г
Хлорид натрия	0,90 г
Сульфат аммония	0,90 г
Гептагидрат сульфата магния	0,09 г
Хлорид кальция	0,09 г
Гемин (0,1% раствор)	10,00 мл
Витаминная смесь	10,00 мл
L-цистеин (25,0% раствор)	4,00 мл
Резазурин (0,025% раствор)	4,00 мл
Раствор летучих жирных кислот	2,90 мл
Агар	15,00 г

Конечный pH 6,8 ± 0,3

9. Кровяной агар для бруцелл HiVeg™ (vBBA)

Среду vBBA применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Phascolarctobacterium faecium (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 21, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор K).

Среду можно приобретать в виде обезвоженной смеси (агаровый базовый раствор для бруцелл HiVeg; HiMedia MV074), с последующим добавлением L-цистеина и лошадиной сыворотки.

Состав (на литр):

Гидролизат HiVeg	10 г
Пептон HiVeg	10 г
Дрожжевой экстракт	2 г
Декстроза	1 г
Хлорид натрия	5 г
Бисульфит натрия	0,1 г
Агар	15 г
Лошадиная сыворотка	50 мл
L-цистеин	0,005 г

Конечный pH 7,0 ± 0,2

10. Минимальная среда + очищенный муцин

Минимальную среду + очищенный муцин применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Akkermansia muciniphila (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 20, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор F).

Состав (на литр):

Монокалия фосфат	0,4 г
Динатрия фосфат	0,53 г
Хлорид аммония	0,3 г
Хлорид натрия	0,3 г
Хлорид магния	0,047 г
Хлорид кальция	0,11 г
Бикарбонат натрия	4 г
Сульфит натрия	0,005 г
L-цистеин	0,005 г
Раствор следовых минеральных веществ ATCC	10 мл
Витаминный раствор ATCC	10 мл
Очищенный этанолом муцин III типа	2,5 г

11. M10+сок рубца+муцин

M10+сок рубца+муцин применяли для культивации бактерий следующего рода и вида:

- Subdoligranulum variabile (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 22, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор F).
- Alistipes putredinis (например, бактериальный изолят с SEQ ID NO: 35, который выделяли из стула обследованного на заболевания и здорового донора-человека (Донор #).

Состав (на литр):

Одноосновный фосфат калия	1,3 мМ

Хлорид натрия	0,76 мМ
Двухосновный фосфат калия	1,7 мМ
Раствор следовых минеральных веществ ATCC	10 мл
Бикарбонат натрия	1 г
Осветленный сок рубца	300 мл
Муцин II типа	5 г
Витаминный раствор ATCC	10 мл
Уксусная кислота	170 μл
Пропионовая кислота	60 μл
Масляная кислота	40 μл
Изомасляная кислота	10 μл
н-Валериановая кислота	10 μл
Изовалериановая кислота	10 μл
DL-α-метилмасляная кислота	10 μл
L-цистеин	0,005 г
Гемин	0,05 мг
Витамин K	0,0025 мг

Конечный pH 6,8 ± 0,2

Пример 2. Бактериальные изоляты, продуцирующие короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA)

[00850] Разработан функциональный анализ для скрининга бактериальных изолятов в отношении продукции бутирата. Бактериальные изоляты выделяли из образцов стула здоровых доноров-людей и выращивали в жидкой культуре, как описано выше. Клетки осаждали посредством центрифугирования и ресуспендировали в планшетах с глубокими лунками в 150 мкл свежей культуральной среды и 150 мкл буфера для анализа (0,1 М натрий-фосфатный буфер (pH 7), содержащий 2 г/200 мл натрий-фосфатного буфера каждого из фруктоолигосахаридов (FOS), ксилоолигосахаридов (XOS), Sunfiber/частично гидролизованной гуаровой камеди (PHGG) и ячменного солода). Планшеты инкубировали при 37°C в анаэробной камере в течение 6 часов или 24 часов на шейкере для планшетов при 200 об./мин для обеспечения возможности ферментации углеводов в бутират. После инкубации клетки осаждали, и 100 мкл супернатанта переносили в свежий флакон для экстракции SCFA.

[00851] Смешивали 100 мкл супернатанта с 10 мкл 50% серной кислоты и

500 мкл диэтилового эфира, содержащего 5 мМ 2-метилпентановой кислоты, в стеклянном флаконе на 2 мл. Образцы центрифугировали при 3220 g в течение 10 минут с получением четкой границы раздела фаз. Уровни SCFA измеряли с использованием газового хроматографа (ГХ) с пламенно-ионизационным детектором (FID) с использованием следующих параметров:

- Впрыск: 1 мкл образца, впрыснутый на глубину образца 8 мм с быстрой скоростью подачи плунжером и четырьмя промывками образца.
- Подача: Режим разделения при 225°C с соотношением разделения 20:1.
- Газ-носитель: гелий
- Нагреватель: Изотермическая температурная программа при 140°C в течение 5 мин.
- Колонка: Капиллярная колонка, модифицированная нитротерефталевой кислотой/полиэтиленгликолем (PEG) диаметром 0,25 мм, длиной примерно 30 м с толщиной пленки 0,25 мкм. Колонку поддерживали при постоянном расходе 6,0 мл/мин.
- Пламенно-ионизационный детектор (FID): температура установлена на 225°C. Расход водорода 30,0 мл/мин. Расход воздуха 400,0 мл/мин. Расход подпитки гелия 20,0 мл/мин.

[00852] Определяли уровни бутирата в виде чистых концентраций (t24 – t0 и t6 – t0) и в виде процента общих продуцированных SCFA, в пересчете на углерод.

[00853] На ФИГ. 1A показана концентрация бутират (мМ), продуцированного бактериальными изолятами через 24 часов инкубации в субстратном буфере. Для этих же бактериальных изолятов на ФИГ. 1B показан % продуцированного бутирата от общей продукции SCFA в пересчете на углерод через 24 часа инкубации в субстратном буфере. Таксономическая информация для каждого изолята, а также SEQ ID NO, соответствующие каждой последовательности 16S рРНК, можно найти в таблице 2. Также показаны данные для штаммов положительного контроля DSM 15176 (Subdoligranulum variabile), DSM 17677 (Faecalibacterium prausnitzii A2-165) и ATCC 27749 (Gemmiger formicilis X2-56). Штамм E. coli ATCC 8739, не секретирующий бутират, применяли в качестве отрицательного контроля. Также предполагалось, что два штамма S. variabile, приведенные в таблице 2 (IS00007359 и IS00007357), продуцируют бутират на основании их таксономического сходства со штаммом DSM 15176.

[00854] Способность данных бактериальных изолятов продуцировать бутират (например, в кишечник субъекта вводят один или более бактериальных изолятов) делает их отличными кандидатами для включения в фармацевтическую композицию (например, микробную смесь), описанную в данном документе, для лечения дисбиоза

кишечника (например, ВЗК или язвенного колита) у субъекта, нуждающегося в этом.

Пример 3. Бактериальные изоляты, модулирующие продукцию цитокина

[00855] Функциональные анализы были разработаны для скрининга бактериальных изолятов в отношении модуляции иммунных клеток человека, например посредством влияния на выработку специфических цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBMC).

[00856] Проводили скрининг для идентификации бактериальных штаммов, которые индуцируют продукцию противовоспалительных цитокинов, но не индуцируют (или, возможно, ингибируют) продукцию провоспалительных цитокинов из клеток-хозяев. Бактериальные изоляты культивировали совместно с PBMC человека и измеряли уровни шести цитокинов. Шесть цитокинов представляли собой: IL-10, значимый противовоспалительный цитокин; GM-CSF, данные свидетельствуют о том, что он оказывает защитное действие на иммунологию кишечника; и IL-12p70, IFN-гамма, TNF-альфа и IL-23, которые, как полагают, обладают провоспалительными эффектами.

[00857] Бактериальные изоляты культивировали в жидкой культуре, как описано выше, и клетки промывали и повторно суспендировали в концентрации 1×10^9 КОЕ/мл (необязательно хранили при -80°C до более поздней стадии совместного культивирования). PBMC человека высевали в 24-луночные планшеты и инкубировали в 5% CO_2 в течение ночи. Бактериальные изоляты добавляли к PBMC при множественности инфекции (MOI) 0,4x, 2x или 10x и совместно культивировали в течение 24 часов. Затем собирали супернатанты совместной культуры, и уровни цитокинов (IL-10, IL-12, IFN-гамма, GM-CSF, TNF-альфа и IL-23) количественно определяли посредством Luminex.

[00858] В таблицах 46 и 46a показаны результаты анализа изолятов, исследованных с использованием PBMC от трех доноров-людей (результаты выражены в пг/мл). Также показаны данные для положительного контрольного штамма DSM 17677 (Faecalibacterium prausnitzii A2-165) и отрицательных контролей (E. coli ATCC 8739, PBMC отдельно и клеточная культуральная среда отдельно). Каждый из протестированных изолятов индуцировал противовоспалительный профиль, характеризующийся высоким уровнем продукции IL-10 и/или низкими уровнями IL-12, TNF-альфа, IFN-гамма и/или IL-23, что показано соотношениями IL-10/IL-12 и IL-10/TNF-альфа в таблицах 46 и 46a. Бактериальные изоляты, идентифицированные как полезные для иммуномодуляции в анализе PBMC, указаны выше в таблице 3, вместе с идентификатором последовательности (SEQ ID NO) для их соответствующих последовательностей 16S рРНК.

[00859] Способность данных бактериальных изолятов индуцировать профиль

противовоспалительных цитокинов из клеток-хозяев (например, в кишечнике субъекта, которому вводят один или более бактериальных изолятов) делает их отличными кандидатами на включение в фармацевтическую композицию (например, микробную смесь), описанную в данном документе для лечения дисбиоза кишечника (например, ВЗК или язвенного колита) у субъекта, нуждающегося в этом.

Таблица 46

Номер ID	Таксономия	IL-10	GM-CSF	IL-12p70	IFN-гамма	TNF-альфа	IL-23	IL-10/IL12	IL-10/TNF-альфа
PI000000 72	O. splanchnicus	3149	29,32	14,50	13,28	364,1	34,15	217,3	8,65
PI000003 95	A. shahii	2885	49,93	41,39	13,65	693,3	110,6	69,70	4,16
PI000000 94	A. hadrus	3453	72,88	8,54	12,55	523,8	114,9	404,5	6,59
PI000001 46	B. stercoris	1751	76,53	57,68	4,37	1147	465,0	30,35	1,53
PI000001 37	B. uniformis	2811	91,25	21,38	6,62	1225	226,3	131,5	2,29
PI000003 52	B. uniformis	3032	64,37	92,60	29,75	2680	309,3	32,74	1,13
PI000001 38	B. vulgatus	2751	62,21	57,46	21,72	1680	135,0	47,88	1,64
PI000000 97	C. aldenense	2041	49,93	11,90	3,81	968,0	95,46	171,5	2,11
PI000003 70	C. comes	3639	117,3	69,71	24,28	2713	180,2	52,20	1,34
PI000003 29	F. prausnitzii	1672	10,73	0,63	1,72	45,23	7,74	2637	36,96
IS000066 32	F. prausnitzii	2760	45,88	7,85	3,99	565,8	71,72	351,8	4,88
DSM 17677	F. prausnitzii	3949	46,47	23,08	6,24	2398	73,16	171,1	1,65

ATCC 8739	E. coli	3585	479,0	351,57	361,42	27867	1999	10,20	0,13
	Только PBMC	0,85	13,38	1,66	0,50	2,49	3,72	0,51	0,34
	Только клеточная культуральная среда	0,05	0,50	0,04	0,16	0,40	0,07	1,23	0,13

Таблица 46a

Номер ID	Таксономия	IL-10	GM-CSF	IL-12p70	IFN-гамма	TNF-альфа	IL-23	IL-10/IL12	IL-10/TNF-альфа
IS00007180	A. muciniphila	2136	44,53	33,12	12,86	511,2	79,19	64,49	4,18
IS00007359	S. variabile	2948	66,14	51,30	14,70	971,8	157,5	57,48	3,03
IS00007357	S. variabile	1788	26,46	3,25	2,14	136,7	1,29	550,4	13,08
DSM 17677	F. prausnitzii	1790	64,04	20,14	13,58	1249	117	88,89	1,43
ATCC 8739	E. coli	2561	180,2	1371	487	10386	4113	1,87	0,25
	Только PBMC	2,41	3,34	1,66	3,60	0,53	5,04	1,45	4,52
	Только клеточная культуральная среда	0,25	3,34	1,66	3,60	0,13	3,76	0,15	1,95

Пример 4. Снижение маркеров воспаления

[00860] Исследовали противовоспалительную активность микробной смеси, включающей описанные в данном документе бактериальные изоляты. Анализ с PBMC,

описанный в примере 3, модифицировали посредством совместной инкубации PBMC с жизнеспособными E. coli для индукции воспалительной реакции, создавая таким образом сенсибилизированную платформу, обеспечивающую физиологический и связанный с болезнью (например, ВЗК) тип клеток PBMC для определения способности бактериального сообщества уменьшать воспаление.

[00861] Бактериальные изоляты культивировали в жидкой культуре, как описано выше, и клетки промывали и повторно суспендировали в концентрации 1×10^9 КОЕ/мл (необязательно хранили при -80°C до более поздней стадии совместного культивирования). PBMC человека высевали в 24-луночные планшеты и инкубировали в 5% CO_2 в течение ночи. Для анализа сообществ каждый отдельный бактериальный изолят добавляли к PBMC при множественности инфекции (MOI) 0,4 и совместно культивировали в течение 24 часов. MOI E. coli поддерживали при 0,4 во всех экспериментах. Затем собирали супернатанты совместной культуры, и уровни цитокинов (IL-10, IL-12, IFN-гамма, TNF-альфа и IL-23) количественно определяли посредством Luminex.

[00862] На ФИГ. 4A-E и ФИГ. 5A-E показаны противовоспалительные эффекты инкубации смеси PBMC/E.coli с микробными смесями из 8 штаммов и 7 штаммов, соответственно. Микробная смесь из 8 штаммов состояла из Odoribacter splanchnicus (PI00000072), двух изолятов Faecalibacterium prausnitzii (IS00006632 и PI00000329) Akkermansia muciniphila (IS00007180), Bacteroides cellulosilyticus (PI00000316), Eubacterium rectale, (IS00006864) Alistipes shahii (PI00000395) и Roseburia faecis (PI00000404). Микробная смесь из 7 штаммов включала те же штаммы, за исключением удаления B. cellulosilyticus. Инкубация с каждой микробной смесью снижала противовоспалительный эффект лечения E. coli, о чем свидетельствовало снижение уровней IL-23 (ФИГ. 4A и 5A), TNF-α (ФИГ. 4B и 5B), IL-10 (ФИГ. 4C и 5C), IFN-γ (ФИГ. 4D и 5D) и IL12-p70 (ФИГ. 4E и 5E).

Пример 5. Бактериальные изоляты, с обогащенным содержанием у здоровых субъектов

[00863] Был разработан независимый от механизма эмпирический подход для выявления видов, связанных с уменьшением дисбиоза, связанного с язвенным колитом (ЯК). Были включены данные 16S рибосомной ДНК (рДНК) и дробных метагеномных последовательностей из интервенционных (ТФМ), перекрестных и временных рядов наборов данных для разработки прогностических признаков, связанных либо со здоровым состоянием, либо с клиническим ответом на ТФМ. Данные особенности применяют для ранжирования и отбора филогенетических клад бактерий для (i)

определения обогащения у здоровых субъектов по сравнению с пациентами с диагнозом ЯК; и/или (ii) связи/корреляции с клинической ремиссией или ответом на симптомы ЯК у пациентов с ЯК после лечения ТФМ. Клады ранжируют на основе «перекрестного комбинированного p-значения», которое сравнивает присутствие и уровни содержания бактериальных штаммов в фекальном материале среди здоровых субъектов и пациентов с ЯК. Чем ниже значение, тем более вероятно, что микроорганизмы в данной кладе влияют на лечение, ингибирование или профилактику ЯК на основании: (i) истощения содержания штамма у пациентов с ЯК и/или (ii) высокого содержания штамма у здоровых людей. Затем выделенные бактериальные штаммы отбирают из образцов стула доноров по сходству 16S рДНК с ранжированными филогенетическими кладами или посредством ранжирования их 16S рДНК непосредственно в соответствии с вышеупомянутыми критериями.

[00864] Двадцать три бактериальных штамма были идентифицированы как обогащенные по содержанию у здоровых людей по сравнению с пациентами с ЯК. Для идентификации бактериальных изолятов, соответствующих двадцати трем бактериальным штаммам, микробиоту, извлеченную из образцов стула доноров, подвергали скринингу в отношении бактерий, по меньшей мере на 97% идентичных последовательности 16S рРНК каждого идентифицированного бактериального штамма. В таблице 47 представлена таксономическая информация о данных изолятах, индетификатор последовательности (SEQ ID NO) для их последовательности 16S рРНК и перекрестное комбинированное p-значение.

Таблица 47

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO для последовательности 16S рРНК	Перекрестное комбинированное p-значение
Faecalibacterium prausnitzii	PI00000329	1	8,0E-3
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	1,31E-15
Anaerostipes hadrus	PI00000094	3	1,37E-04
Alistipes onderdonkii	IS00004389	4	1,35E-17
Parabacteroides merdae	IS00006167	5	1,30E-07
Dorea longicatena	IS00006618	6	2,00E-05
Faecalibacterium prausnitzii	IS00006632	7	0,123420709
Eubacterium rectale	IS00006864	8	2,69E-11

Blautia obeum	PI00000053	9	3,91E-05
Bacteroides uniformis	PI00000137	11	5,38E-06
Bacteroides vulgatus	PI00000138	12	0,001351122
Bacteroides cellulosilyticus	PI00000316	14	4,04E-12
Alistipes finegoldii	PI00000340	15	1,13E-18
Bacteroides uniformis	PI00000352	16	3,66E-06
Alistipes shahii	PI00000395	18	6,30E-21
Akkermansia muciniphila	IS00007180	20	7,0E-8
Phascolarctobacterium faecium	PI00000289	21	7,0E-9
Subdoligranulum variabile	IS00007359	22	1,0E-5
Subdoligranulum variabile	IS00007357	23	1,0E-3
Blautia sp.	IS00002788	34	2,0E-10
Alistipes putredinis	IS00008139	35	1,0E-10
Alistipes putredinis	IS00008142	36	1,0E-10
Alistipes putredinis	IS00008177	37	1,0E-10

[00865] Также характеризовали дополнительные десять бактериальных изолятов с последовательностью 16S рРНК, по меньшей мере на 95% идентичной бактериальному изоляту из таблицы 47. В таблице 48 перечислены идентификационный номер каждого изолята, номер ID (идентификатора) родственного бактериального изолята из таблицы 47, процентная идентичность последовательности 16S рРНК изолята родственному изоляту в таблице 47, комбинированное перекрестное p-значение изолята и идентификатор последовательности изолята (SEQ ID NO). Приведенные данные показывают, что функциональность бактериальных изолятов, указанных в таблице 47, в облегчении одного или более симптомов болезни ЯК является только иллюстративной, а также присуща большей группе родственных изолятов (например, по меньшей мере на 95% идентичных последовательности 16S рРНК бактериальных изолятов в таблице 47).

Таблица 48

Номер ID	Связанные с номером ID таблицы 47	% идентичности 16S номеру ID таблицы 47	Перекрестное комбинированное p-значение	SEQ ID NO. для последовательности 16S рРНК
PI00000070	PI00000072	98,6	1,31E-15	24
PI00000092	PI00000094	98,1	1,17E-05	25
PI00000339	IS00004389	96,6	1,13E-18	26

PI00000327	IS00006167	99,4	1,13E-07	27
PI00000056	PI00000053	96,2	3,91E-05	28
PI00000152	PI00000138	98,7	0,001351122	29
PI00000043	PI00000316	99,2	2,71E-11	30
IS00003009	PI00000340	97,6	2,15E-11	31
PI00000052	PI00000352	96,6	2,85E-11	32
PI00000330	PI00000395	95,3	1,13E-18	33

Пример 6. Продукция арильных углеводородов бактериальными изолятами

[00866] Был разработан функциональный анализ для скрининга бактериальных изолятов в отношении активации рецептора арильных углеводородов (AhR), например в кишечных эпителиальных клетках субъекта, которому вводят бактериальный изолят.

[00867] AhR является фактором транскрипции, который регулирует экспрессию генов. Сигнальные пути фактора транскрипции AhR индуцируются рядом низкомолекулярных химических веществ, включая полициклические ароматические углеводороды, бактериальные токсичные пигменты и физиологические соединения, такие как производные триптофана или пищевые индолы. Наиболее заметными из данных ксенобиотиков являются ароматические (арильные) углеводороды, от которых рецептор получил свое название.

[00868] Бактерии, способные активировать путь AhR, были идентифицированы с использованием двух способов: метаболомного анализа и функционального скрининга.

[00869] Для метаболомного анализа было разработано исследование для оценки способности бактериальных изолятов продуцировать известные лиганды AhR. Каждый подлежащий скринингу изолят выращивали в жидкой культуре, как описано выше, с добавлением во все среды 0,6 мМ триптофана. Клетки осаждали посредством центрифугирования и ресуспендировали в свежей культуральной среде, содержащей 0,6 мМ триптофана. Планшеты инкубировали при 37°C в анаэробной камере в течение 48 часов для обеспечения роста и продукции метаболитов триптофана. После инкубации клетки осаждали центрифугированием, супернатанты стерильно фильтровали через фильтры на 0,2 мкм. Затем 200 мкл стерильного отфильтрованного супернатанта отправляли в компанию Metabolon, Inc. (Моррисвилль, Северная Каролина) для нецелевого метаболомного анализа. Метаболомные данные для каждого штамма анализировали для выявления продукции метаболитов триптофана и лигандов AhR. Метаболомные данные свидетельствуют об относительном количестве метаболитов.

[00870] Для функционального скрининга те же супернатанты, полученные для нецелевого метаболомного анализа, оценивали посредством клеточного генетического репортерного анализа с использованием ген-репортера люциферазы для оценки ответа AhR (Indigo Biosciences; Государственный колледж, Пенсильвания). Репортерные клетки инкубировали с серийно разведенными супернатантами бактерий с максимальной концентрацией супернатанта 1% по объему. Измеряли флуоресценцию и сравнивали с результатами, полученными с химическим веществом положительного контроля (MeBio), отрицательным контролем холостой среды и супернатантами штаммов положительного контроля Peptostreptococcus russellii и Peptostreptococcus anaerobius, для оценки способности активировать путь AhR. Данные функционального скрининга представлены в относительных единицах флуоресценции.

[00871] На ФИГ. 2A-ФИГ. 2E показана относительная продукция арильных углеводородов: индола (ФИГ. 2A), триптамина (ФИГ. 2B), кинуреновой кислоты (ФИГ. 2C), кинуренина (ФИГ. 2D) и индол-3-уксусной кислоты (ФИГ. 2E).

[00872] Как показано на ФИГ. 2A-ФИГ. 2E, все три бактериальных изолята PI00000072 (Odoribacter splanchnicus), PI00000097 (Clostridium aldenense) и PI00000146 (Bacteroides stercoris) продуцируют арильные углеводороды на уровнях выше контроля с холостой средой и контролей Peptostreptococcus. Каждый из трех бактериальных изолятов, идентифицированных как продуценты арильных углеводородов в анализе AhR, идентифицированы выше в таблице 6 вместе с идентификатором последовательности (SEQ ID NO) для каждой последовательности 16S рРНК.

[00873] Также были количественно определены абсолютные уровни некоторых арильных углеводородов, продуцируемых бактериальными изолятами. В таблице 49 показаны уровни индол-3-уксусной кислоты, продуцируемой описанными в данном документе бактериальными изолятами, тогда как в таблице 50 показаны уровни кинуреновой кислоты, продуцируемой описанными в данном документе бактериальными изолятами.

Таблица 49

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO. для последовательности 16S рРНК	Индол-3-уксусная кислота (мкМ)
Clostridium aldenense	PI00000097	10	5,9
Dorea longicatena	IS00006618	6	3,45
Parabacteroides merdae	IS00006167	5	2,05
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	1,45

Холостая среда	-	-	0,23

Таблица 50

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO. для последовательности 16S рРНК	Кинуреновая кислота (нМ)
Bacteroides uniformis	PI00000352	16	58
Bacteroides uniformis	PI00000137	11	49
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	45
Холостая среда	-	-	0

Пример 7. Индукция AhR бактериальными изолятами

[00874] Бактериальный изолят или культуральный супернатант, экстрагированный из клеток бактериального изолята после выращивания, могут приводить в контакт с эукариотическими культивируемыми клетками, которые экспрессируют AhR, например клеточной линией млекопитающих, для характеризации эффектов одного или более арильных углеводородов в отношении активности AhR. Чистые культуры бактериальных изолятов выращивали в течение 48 часов на соответствующих средах, указанных в таблице 1, с добавлением 0,6 мМ триптофана. Культуры центрифугировали при 3200 x g в течение 15 минут и собирали супернатанты. Супернатанты стерильно фильтровали сначала через фильтр на 0,4 мкм, затем через фильтр на 0,2 мкм. Затем супернатанты исследовали в отношении способности активировать AhR с использованием системы репортерного анализа ариловых рецепторов человека компании Indigo Biosciences в соответствии с инструкциями и протоколом производителя. Вкратце, супернатанты разбавляли до 4% и инкубировали в течение 22-24 часов с линией клеток печени человека (Huh7), трансфицированной ген-репортером люциферазы, функционально связанным с AhR-чувствительным промотором. После добавления люциферазного субстрата количественно определяли интенсивность светового излучения (в единицах относительной освещенности или RLU) с использованием планшетного люминометра.

[00875] Результаты анализа показаны в таблице 51 для описанных в данном документе трех бактериальных изолятов. Это показывает, что композиции, описанные в данном документе, способны активировать AhR в клетке субъекта, которому вводят композицию.

Таблица 51

Латинское название изолята	Номер ID	SEQ ID NO. для последовательности 16S рРНК	Относительные световые единицы (RLU)
Odoribacter splanchnicus	PI00000072	2	35849
Clostridium aldenense	PI00000097	10	56627
Bacteroides stercoris	PI00000146	13	30900
Холостая среда	-	-	8706

Пример 8. Приживление бактериальных изолятов

[00876] На ФИГ. 3 показана зависимость между дозировкой различных бактериальных штаммов, соответствующих по последовательности 16S рРНК бактериальным изолятам, и приживлением штаммов в кишечнике субъекта после введения субъекту по существу полной фекальной микробиоты (т. е., препарата некультивированных фекальных бактерий), содержащей данные штаммы.

[00877] Для каждого бактериального изолята, соответствующего данному штамму в фекальной микробиоте, количество клеток, дозированных пациенту, рассчитывали по следующей формуле: частота встречаемости бактерий во введенной композиции, имеющих последовательность 16S, соответствующую последовательности 16S бактериального изолята x 9×10^{10} (приблизительное количество клеток на грамм вводимой композиции) x совокупная доза композиции, введенная пациенту (в граммах). Приживление бактерий измеряли для каждой уникальной последовательности 16S посредством сравнения относительных содержаний во вводимой композиции, исходном сообществе пациента и сообществе пациента после лечения.Положительным приживлением называли случаи, когда исходное содержание у пациента составляло менее 20% от введенного материала, а после лечения содержание увеличивалось по меньшей мере в 5 раз.

[00878] Результаты показывают, что минимальная доза для достижения приживления для большинства отобранных бактериальных изолятов (за исключением изолята E. rectale IS00006864) составляет менее 10^{10} клеток.

Пример 9. Приживление бактериальных изолятов

[00879] Для оценки приживления бактериальных изолятов в кишечнике после введения микробной смеси стерильным мышам C57BL/6 через зонд вводили сообщество из 8 штаммов, описанное в примере 4, выращенное в анаэробных условиях. Фекальные гранулы собирали в возрасте 7, 14, 21 и 28 дней и выделяли ДНК для секвенирования гена 16S рРНК. Относительное содержание штаммов определяли по

содержанию гена 16S рРНК.

[00880] На ФИГ. 6 показано приживление четырех бактериальных изолятов (Bacteroides cellulosilyticus, Akkermansia muciniphila, Odoribacter sphlanchnicus и Alistipes shahii) в кишечнике безмикробных мышей после введения микробной смеси, содержащей изоляты.

Пример 10. Получение терапевтического средства

[00881] Бактериальные изоляты из любой из таблиц 7-44 независимо друг от друга культивируют и смешивают перед введением. Изоляты независимо выращивают в анаэробных условиях на поддерживающих средах, например, при 37°C, pH 7, как показано в примере 1. После того, как каждый изолят достигает достаточной биомассы, его при необходимости консервируют для хранения посредством добавления 15% глицерина, а затем замораживают при -80°C в криопробирках по 1 мл.

[00882] Затем каждый бактериальный изолят культивируют до концентрации около 10^{10} КОЕ/мл, затем концентрируют 20-кратно посредством микрофильтрации с тангенциальным потоком; отработанную среду заменяют посредством диафильтрации на консервирующую среду, состоящую из 2% желатина, 100 мМ трегалозы и 10 мМ натрий-фосфатного буфера, или другую подходящую консервирующую среду. Суспензию лиофилизируют до порошкообразного состояния и титруют.

[00883] После сушки порошок смешивают с микрокристаллической целлюлозой и стеаратом магния и составляют в виде 250 мг желатиновой капсулы, содержащей 10 мг лиофилизированного порошка (10^8 до 10^{11} бактерий), 160 мг микрокристаллической целлюлозы, 77,5 мг желатина и 2,5 мг стеарата магния.

Пример 11. Лечение язвенного колита

[00884] Пациента с диагнозом язвенный колит (ЯК) по данным эндоскопии и гистологического анализа, согласующимися с диагнозом, лечат с использованием фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[00885] Эффективность контролируют, как описано в Travis, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(2):113-124 (которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте), включая один или более из следующих индексов (для каждого индекса связанная публикация включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте):

Клинические показатели:

- Критерий Трулава-Уиттса (Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. BMJ 1955; 2: 1041–8),
- Индекс Пауэлла-Така (St. Mark's Index; Powell-Tuck J, et al. Correlations

between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis.Dig DisSci 1982; 27: 533–7),

- Индекс клинической активности (CAI; Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ 1989; 298: 82–6),
- Индекс Лихтигера (S. Lichtiger, D.H. Present Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis Lancet, 336 (1990), pp. 16–19),
- Индекс Seo (Seo M, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis.Am J Gastroenterol 1992; 87: 971–6),
- Общая оценка врача (Hanauer S et al., Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial Am J Gastroenterol. 1993 Aug; 88(8):1188-97),
- Общая оценка исследователя (Hanauer SB et al., Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group Gastroenterology. 1998 Sep; 115(3):525-32).
- Простой клинический индекс активности колита (Walmsley RS, et al., A simple clinical colitis activity index. Gut 1998; 43: 29–32),
- Улучшение на основе индивидуальных показателей симптомов (Levine et al., A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis Am J Gastroenterol. 2002 Jun; 97(6):1398-407) и
- Ремиссия, определяемая пациентом (Higgins P, et al. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis.Am J Gastroenterol 2005; 100: 355–61).

Эндоскопические показатели:

- Ректороманоскопческая оценка Трулава и Уиттса (Seo M, et al. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts classification.Am J Gastroenterol 1995; 90: 1759–63),
- Шкала Барона (Baron JH, et al. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis.BMJ 1964; 1: 89–92),
- Эндоскопический индекс (Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ 1989; 298: 82–6),
- Ректороманоскопический индекс (Hanauer S et al., Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial Am J Gastroenterol. 1993

Aug;88(8):1188-97),

- Ректороманоскопическая оценка степени воспаления (Lémann M et al., Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis Aliment Pharmacol Ther. 1995 Oct;9(5):557-62.),
- Оценка гибкой ректороманоскопии по шкале Мейо (Schroeder KW, et al. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study.NEngl J Med 1987; 317: 1625–9), и
- Модифицированная шкала Барона (Rutgeerts P, et al.Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.NEngl J Med 2005; 353: 2462–76).

Клинические и эндоскопические показатели:

- клиническая шкала Мейо (Schroeder KW, et al. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study.NEngl J Med 1987; 317: 1625–9) и
- Индекс Сутерланда (Sutherland LR, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis.Gastroenterology 1987; 92: 1894–8).

Качество жизни:

- рейтинг на основе жалоб пациентов с ВЗК (Drossman DA et al. Health status and health care use in persons with inflammatory bowel disease. A national sample. Dig Dis Sci. 1991 Dec;36(12):1746-55),
- Анкета воспалительного заболевания кишечника (Irvine EJ, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of outcome for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1194; 106:287-96), и
- Сокращенная форма-36 (Ware JE et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83).

Гистологические показатели:

- Индекс Райли (Riley SA, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean?Gut1991; 32: 174–8),
- Индекс Gebboes (Geboes K et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis Gut. 2000 Sep;47(3):404-9), and
- Индекс Chicago (Rubin DT, et al.Increased degree of histological inflammation predicts colectomy and hospitalization in patients with ulcerative colitis.Gastroenterology 2007; 132(Suppl. 1): A-19 (Abstract 103)).

Пример 12. Испытание in vivo терапевтического средства на мышах

[00886] Представлены композиция или различные композиции, содержащие

девять изолятов из любой из таблиц 36-43. Альтернативно, представлено терапевтическое средство, например, без ограничения, полученное посредством способов из примера 10, содержащее девять изолятов из любой из таблиц 36-43.

[00887] Выбирают и предоставляют подходящую мышиную модель для ЯК. Иллюстративные модели включают химические модели (такие как с применением DSS, TNBS, оксазолона, уксусной кислоты и ингибиторов сульфгидрила) и трансгенные/нокаутированные модели (такие как $TCR\alpha^{-/-}$, $WASP^{-/-}$, $Mdr1a^{-/-}$, $IL\text{-}2^{-/-}$, $G\alpha i2^{-/-}$, IL-7 Tg, TRUC, TGFβRIIDN и C3H/HeJBir). См. World J Gastroenterol. 2007 Nov 14; 13(42): 5581–5593 и Drug Des Devel Ther. 2013; 7: 1341–1357 (2013), содержание которых включено в настоящий документе посредством ссылки во всей своей полноте.

[00888] Принимая DDS в качестве неограничивающего примера, проводят пероральное введение мышам 3-5% DSS в питьевой воде. Например, один цикл введения 3%-5% DSS в течение 5-7 дней с последующим приемом обычной воды обеспечивает обширное повреждение с полным истощением крипт (например, базальных крипт) и относительно медленной регенерацией эпителия толстого кишечника. Животных, у которых развиваются симптомы, подобные ЯК, лечат композицией или различными композициями, содержащими девять изолятов из любой из таблиц 36-43, или терапевтическим средством (альтернативно бактериальные композиции можно вводить одновременно с DSS), и сравнение проводят для определения терапевтического эффекта (например, сравнение одного или более параметров, таких как оценка клинических показателей колита, включая изменение веса, диарею, колоректальное кровотечение и выживаемость; общая тяжесть заболевания может быть оценена по клинической шкале, и может быть рассчитана оценка индекса активности болезни (DAI) для каждого животного). Альтернативные характеристики включают эндоскопию, гистологические анализы, анализ микробиоты посредством секвенирования 16S рРНК и т. п. Более подробный протокол можно найти в Curr Protoc Immunol. 2014 Feb 4; 104: Unit–15.25, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Настоящий пример допускает изменения в подробном протоколе, который можно найти в Curr Protoc Immunol. 2014 Feb 4; 104: Unit–15.25, при необходимости или желании определить наличие или отсутствие терапевтического эффекта.

Пример 13. Лечение ЯК

[00889] Представлены композиция или различные композиции, содержащие девять изолятов из любой из таблиц 36-43. Альтернативно, представлено терапевтическое средство, например, без ограничения, полученное посредством способов из примера 10, содержащее девять изолятов из любой из таблиц 36-43. Исследование ЯК, как описано в

примере 11, проводят с такими же композициями, что и терапевтическое средство.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00890] Хотя настоящее изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что оно допускает дополнительные модификации, и настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, путей применения или адаптаций настоящего изобретения, следуя, в целом, принципам настоящего изобретения и включая такие отклонения от настоящего раскрытия, которые входят в известную или принятую практику в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам, изложенным в настоящем документе выше и далее в объеме прилагаемой формулы изобретения.

[00891] Специалистам в данной области будет понятно или они смогут установить, используя всего лишь рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных конкретно в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[00892] Все патенты и публикации, на которые делается ссылка в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00893] Обсуждаемые в данном документе публикации предназначены исключительно для их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Ничто в данном документе не следует интерпретировать как признание того, что настоящее раскрытие не имеет права датировать такую публикацию более ранним числом в силу более раннего изобретения.

[00894] В данном случае все заголовки предназначены только для организации и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Содержание любого отдельного раздела может быть одинаково применимо ко всем разделам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту множества бактериальных изолятов, причем множество бактериальных изолятов включает Bacteroides stercoris, и по меньшей мере два из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale, при этом по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из стула различных доноров-людей.

2. Способ по п. 1, в котором Bacteroides stercoris содержит последовательность 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК), которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 13.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере три из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

4. Способ по п. 1 или 2, в котором множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере четыре из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

5. Способ по п. 1 или 2, в котором множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере пять из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

6. Способ по п. 1 или 2, в котором множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере шесть из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

7. Способ по п. 1 или 2, в котором множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере семь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

8. Способ по п. 1 или 2, в котором множество бактериальных изолятов

включает по меньшей мере восемь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Anaerostipes hadrus, Faecalibacterium prausnitzii, Suboligranulum variabile, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором множество бактериальных изолятов содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидным последовательностям, выбранным из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 7, 8, 11, 14, 18, 19, 20, 22 и 23.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором множество бактериальных изолятов включает:

(a) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1 и/или 7,

(b) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2,

(c) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 3,

(d) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 8,

(e) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 11,

(f) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 13,

(g) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 14,

(h) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 18,

(i) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по

меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 19,

(j) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 20, и/или

(k) последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере на около 97%, или по меньшей мере на около 98%, или по меньшей мере на около 99% идентична нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 22 и/или 23.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере два бактериальных изолята, содержащих Faecalibacterium prausnitzii, причем по меньшей мере два бактериальных изолята содержат различные последовательности 16S рРНК.

12. Способ по п. 11, в котором по меньшей мере два бактериальных изолята, включающие Faecalibacterium prausnitzii, содержат последовательности 16S рРНК, которые по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентичны по последовательности с нуклеотидными последовательностями SEQ ID NO: 1 и/или 7.

13. Способ по п. 11 или 12, в котором по меньшей мере два бактериальных изолята, содержащих Faecalibacterim prausnitzii, выделены из стула различных доноров-людей.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором множество бактериальных изолятов включает лиофилизированные бактерии.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором множество бактериальных изолятов не включает Escherichia coli.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая множество бактериальных изолятов, в которой множество бактериальных изолятов включают Bacteroides stercoris и по меньшей мере два из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale, причем по меньшей мере два из множества бактериальных изолятов выделены из стула различных доноров-людей.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере три из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila,

Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

18. Фармацевтическая композиция по п. 16 или 17, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере четыре из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-18, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере пять из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-19, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере пять из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-20, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере шесть из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-21, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере семь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-22, в которой множество бактериальных изолятов включает по меньшей мере восемь из Bacteroides cellulosilyticus, Bacteroides uniformis, Suboligranulum variabile, Anaerostipes hadrus, Odoribacter splanchnicus, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Alistipes shahii и Eubacterium rectale.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-23, причем композиция содержит последовательность 16S рРНК, которая по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентична нуклеотидным последовательностям, выбранным из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 7,

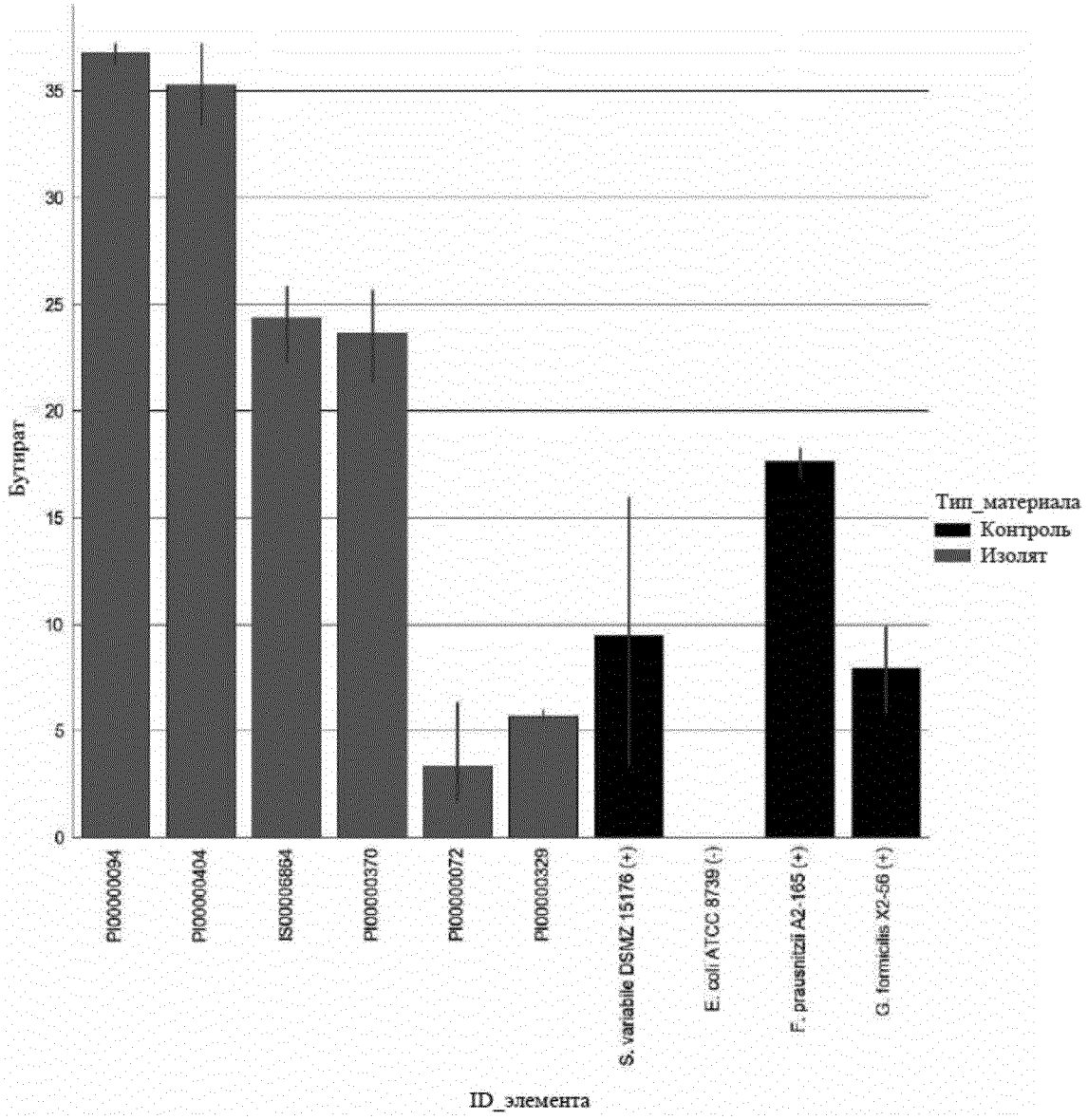
8, 11, 14, 18, 19, 20, 22 и 23.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-24, причем фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два бактериальных изолята, включающих Faecalibacterium prausnitzii, причем по меньшей мере два бактериальных изолята содержат различные последовательности 16S рРНК.

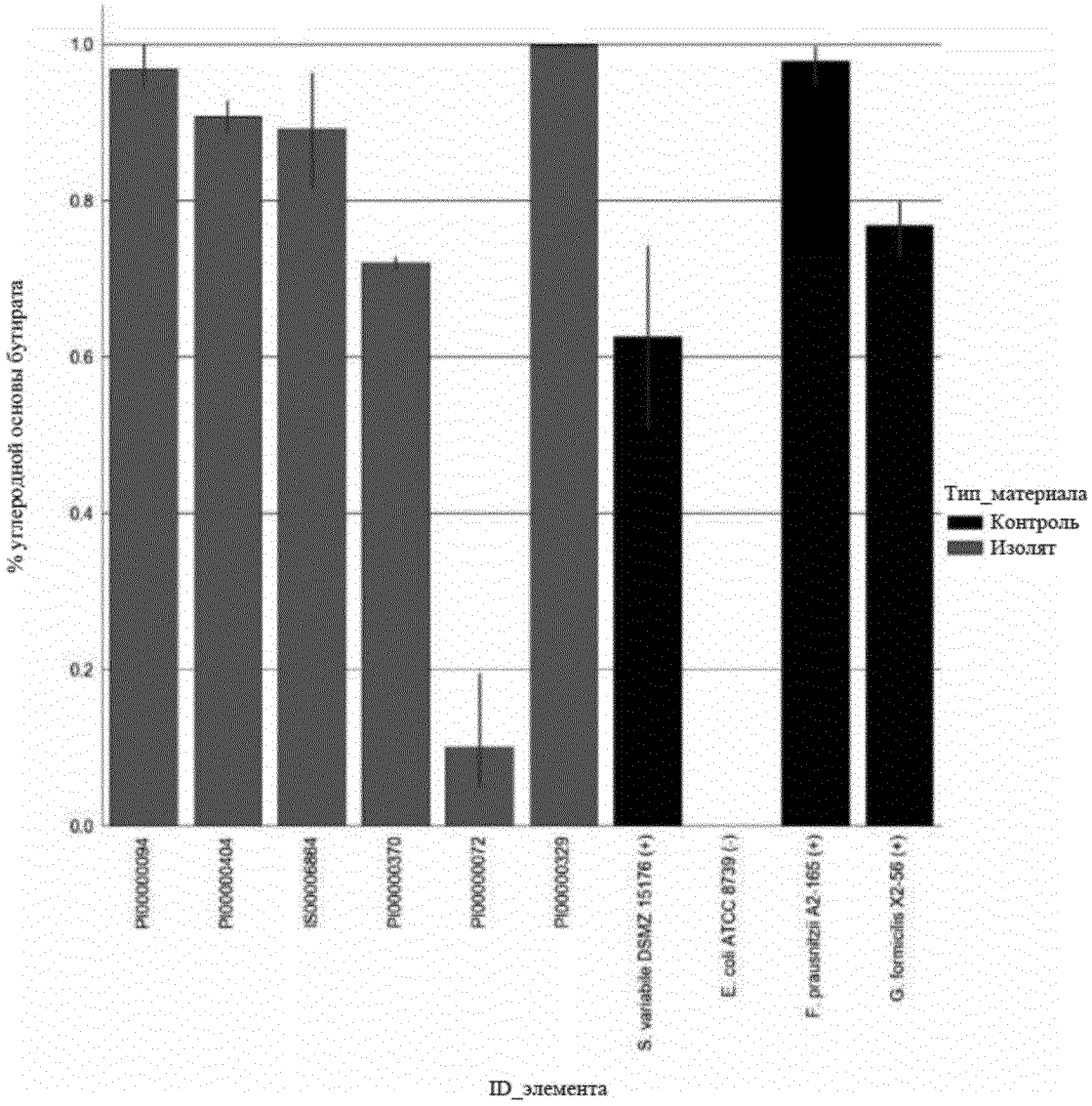
26. Фармацевтическая композиция по п. 25, причем фармацевтическая композиция содержит последовательности 16S рРНК, которые по меньшей мере на около 95%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99% идентичны по последовательности с нуклеотидными последовательностями SEQ ID NO: 1 и 7.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-26, в которой множество бактериальных изолятов включает лиофилизированные бактерии.

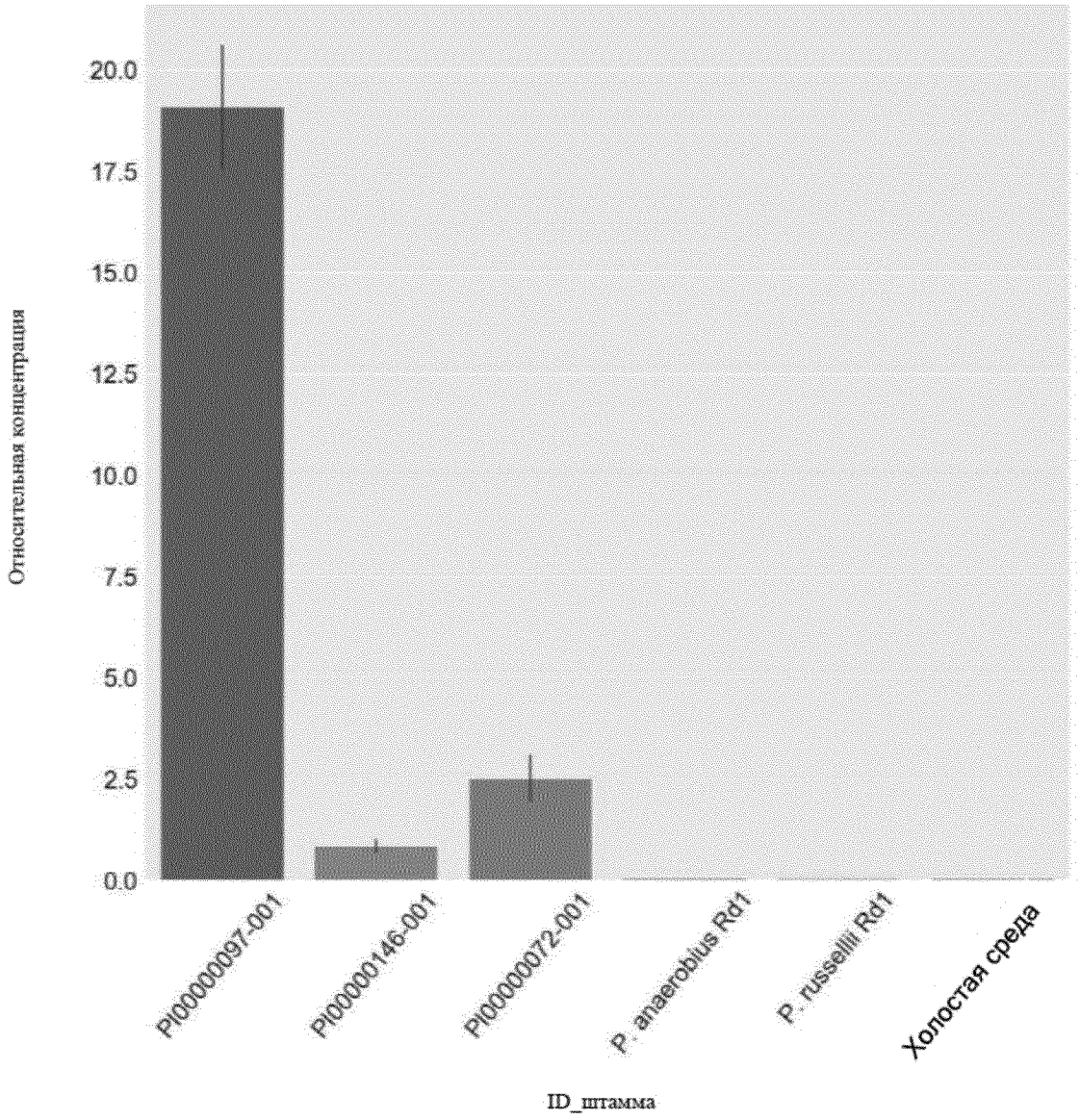
28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-27, в которой множество бактериальных изолятов не включает Escherichia coli.


Бутират
35
30
25
20
15
10
5
0
PI00000094
PI00000404
IS00006864
PI00000370
PI00000072
PI00000329
S. variabile DSMZ 15176 (+)
E. coli ATCC 8739 (-)
F. prausnitzii A2-165 (+)
G. formicilis X2-56 (+)
ID_элемента
Тип_материала
Контроль
Изолят

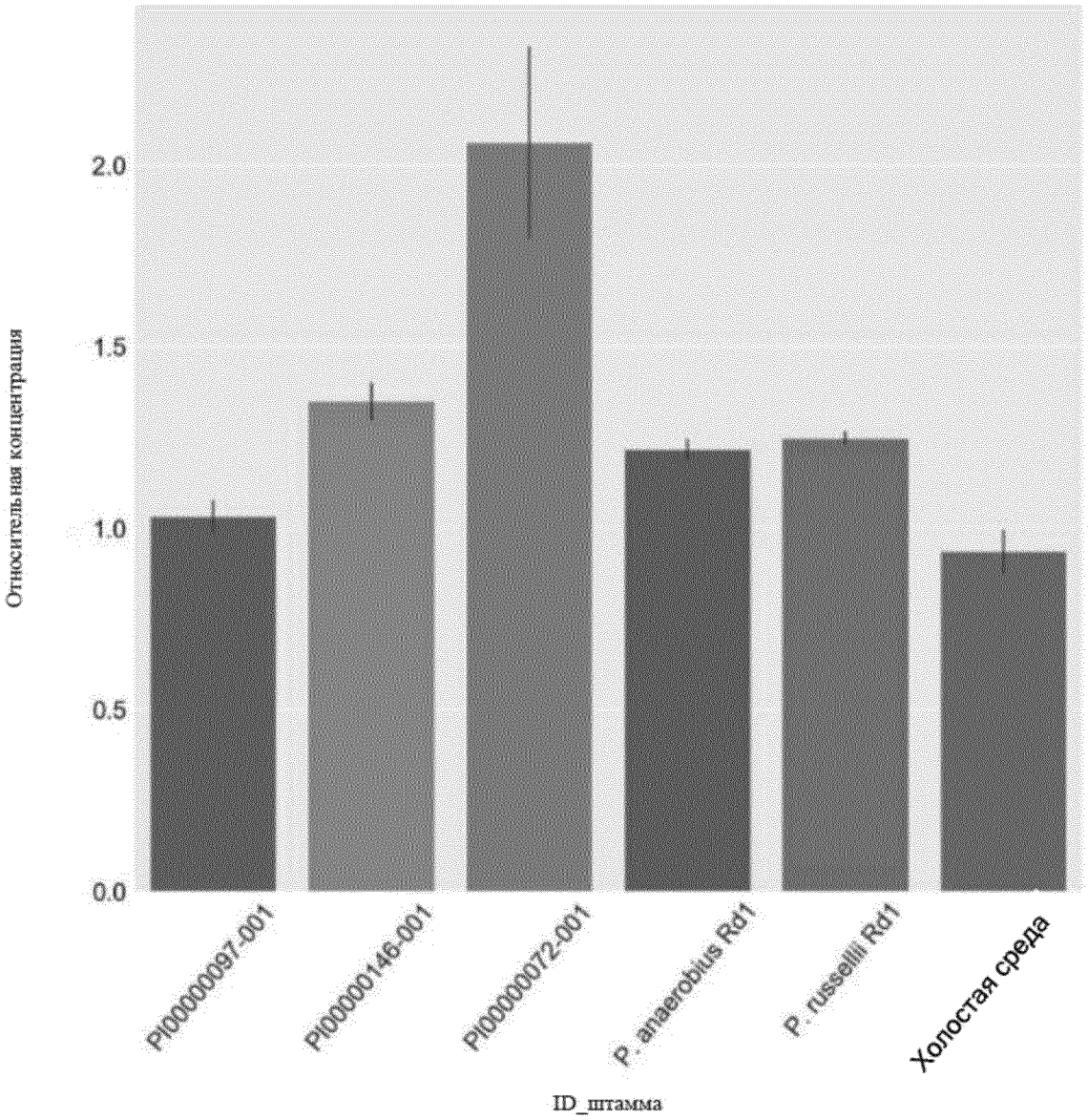
ФИГ. 1А


% углеродной основы бутирата
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Тип_материала
Контроль
Изолят
PI00000094
PI00000404
IS00006884
PI00000370
PI00000072
PI00000329
S. variabile DSMZ 15176 (+)
E. coli ATCC 8739 (-)
F. prausnitzii A2-165 (+)
G. formicilis X2-56 (+)
ID_элемента

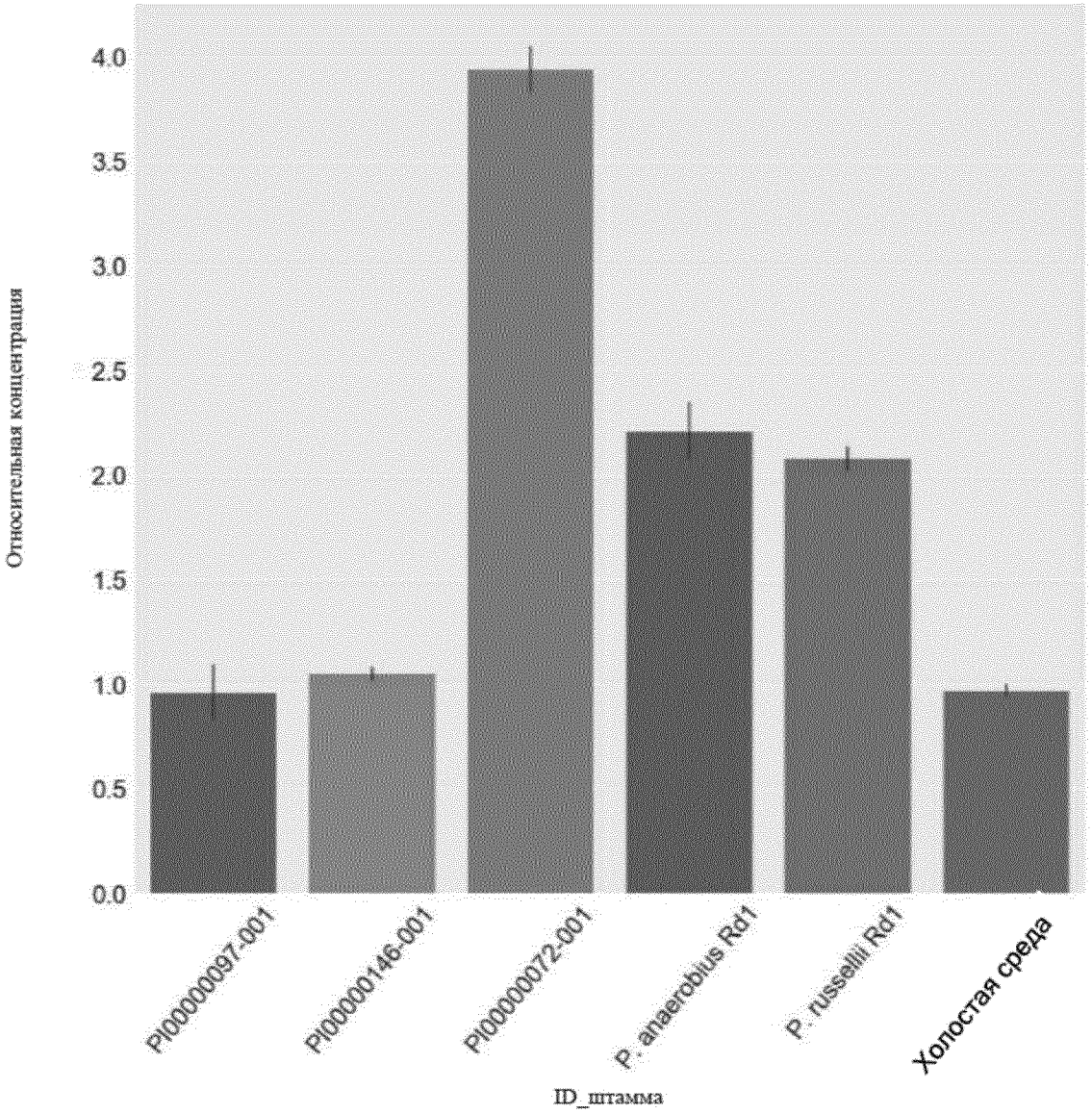
ФИГ. 1B


Относительная концентрация
20.0
17.5
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
PI00000097-001
PI00000146-001
PI00000072-001
P. anaerobius Rd1
P. russellii Rd1
Холостая среда
ID_штамма

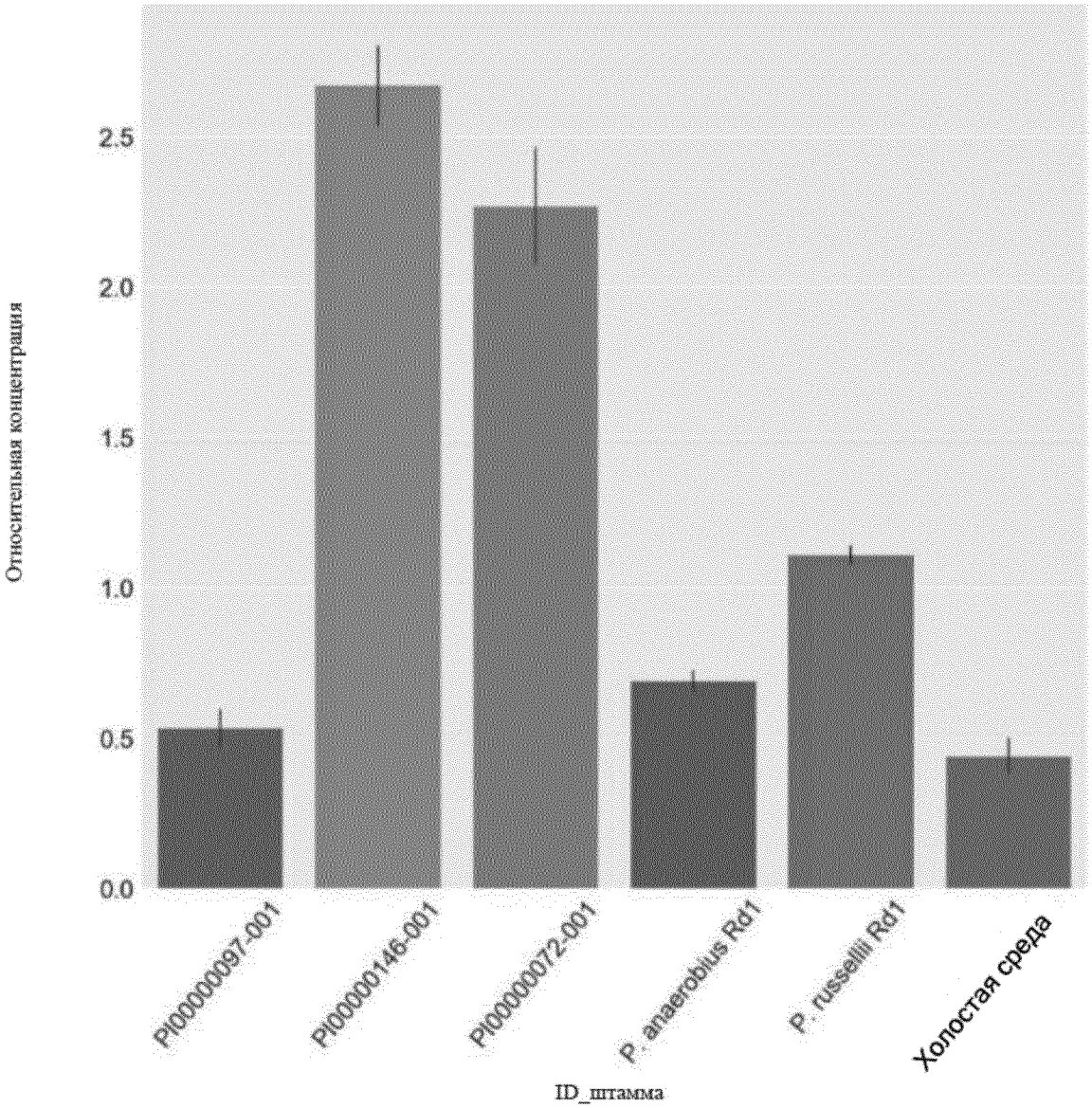
ФИГ. 2А


Относительная концентрация
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PI00000097-001
PI00000146-001
PI00000072-001
P. anaerobius Rd1
P. russellii Rd1
Холостая среда
ID_штамма

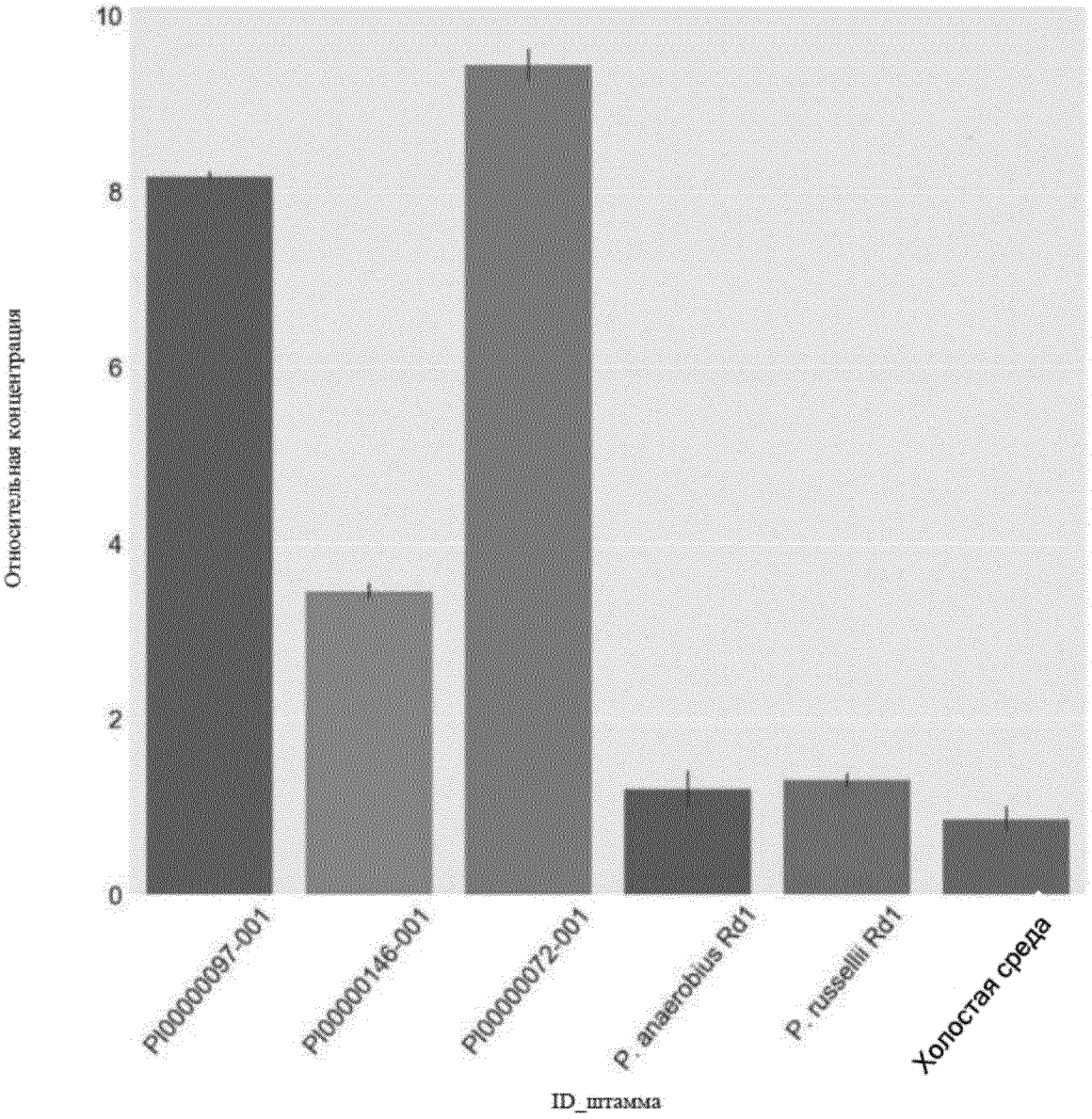
ФИГ. 2B


Относительная концентрация
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PI00000097-001
PI00000146-001
PI00000072-001
P. anaerobius Rd1
P. russellii Rd1
Холостая среда
ID_штамма

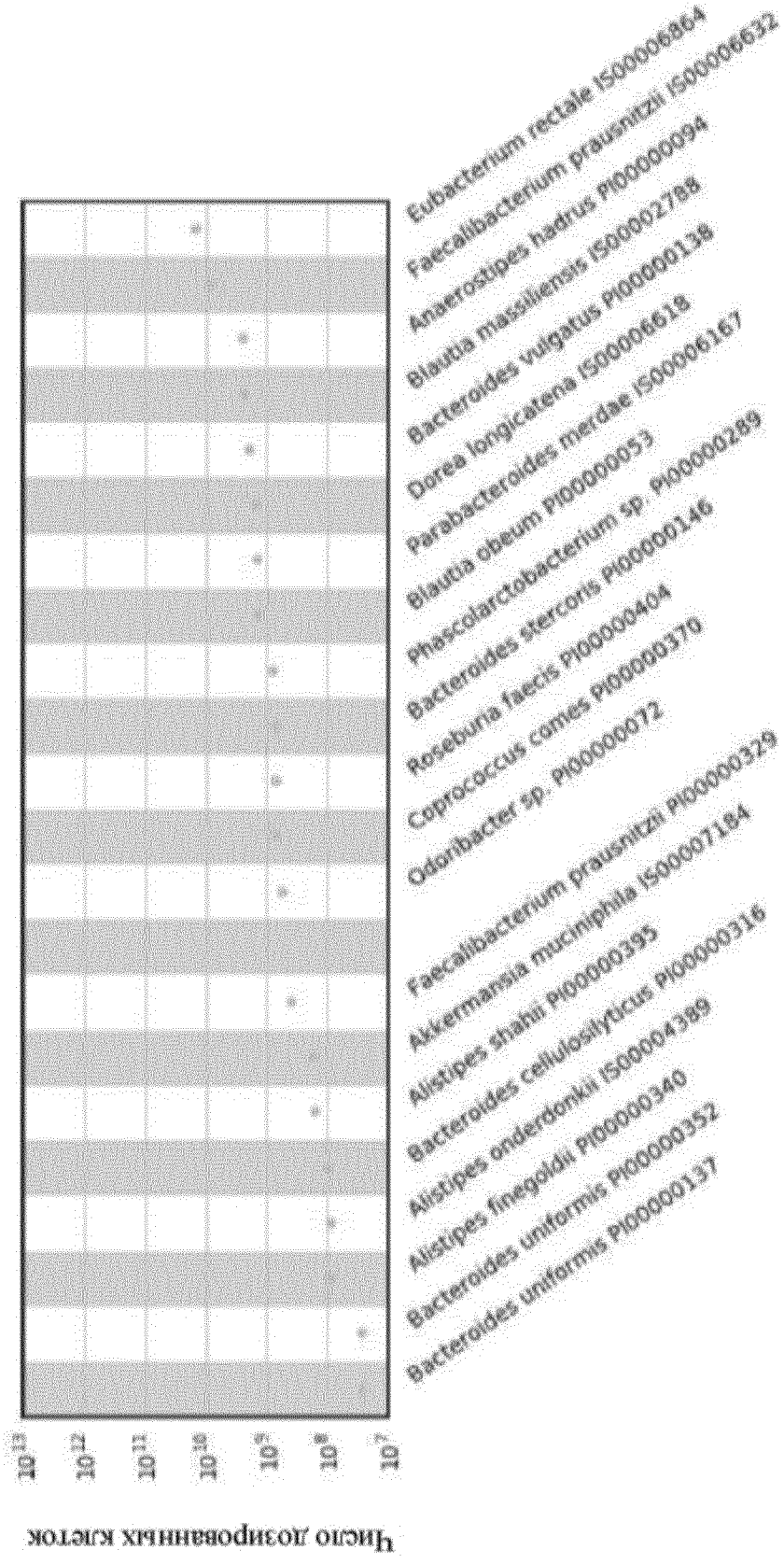
ФИГ. 2С


Относительная концентрация
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PI00000097-001
PI00000146-001
PI00000072-001
P. anaeroblus Rd1
P. russellii Rd1
Холостая среда
ID_штамма

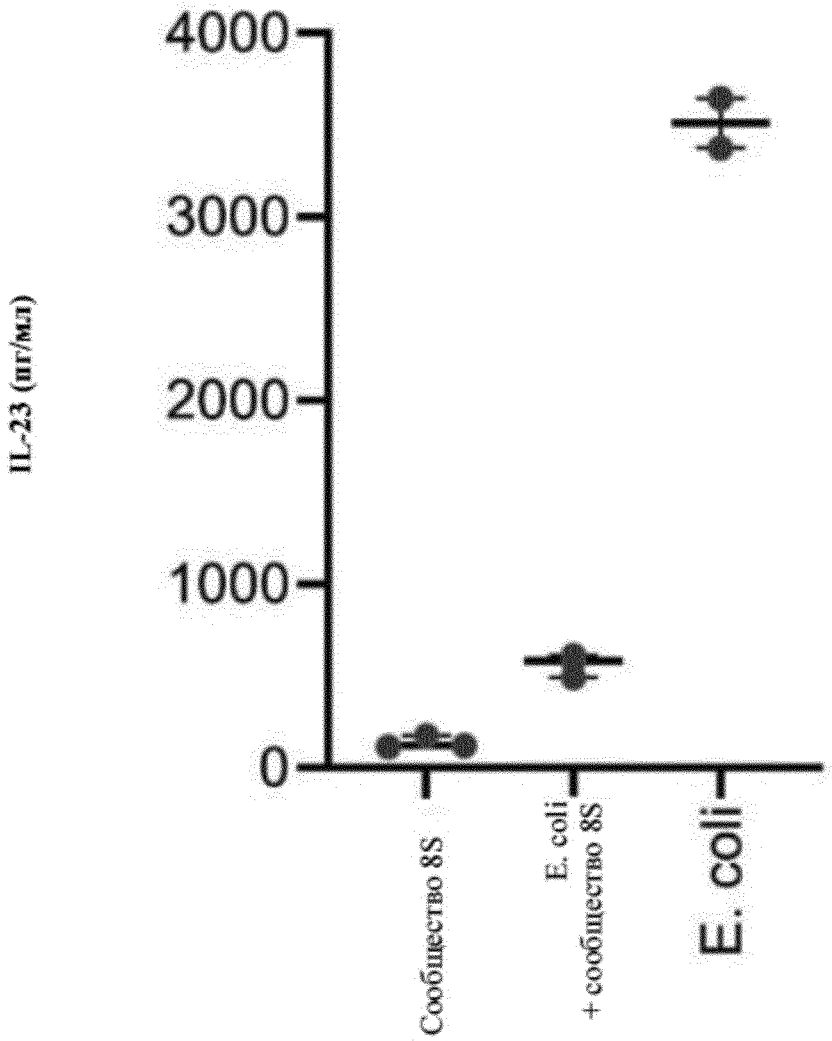
ФИГ. 2D


Относительная концентрация
10
8
6
4
2
0
PI00000097-001
PI00000146-001
PI00000072-001
P. anaerobius Rd1
P. russellii Rd1
Холостая среда
ID_штамма

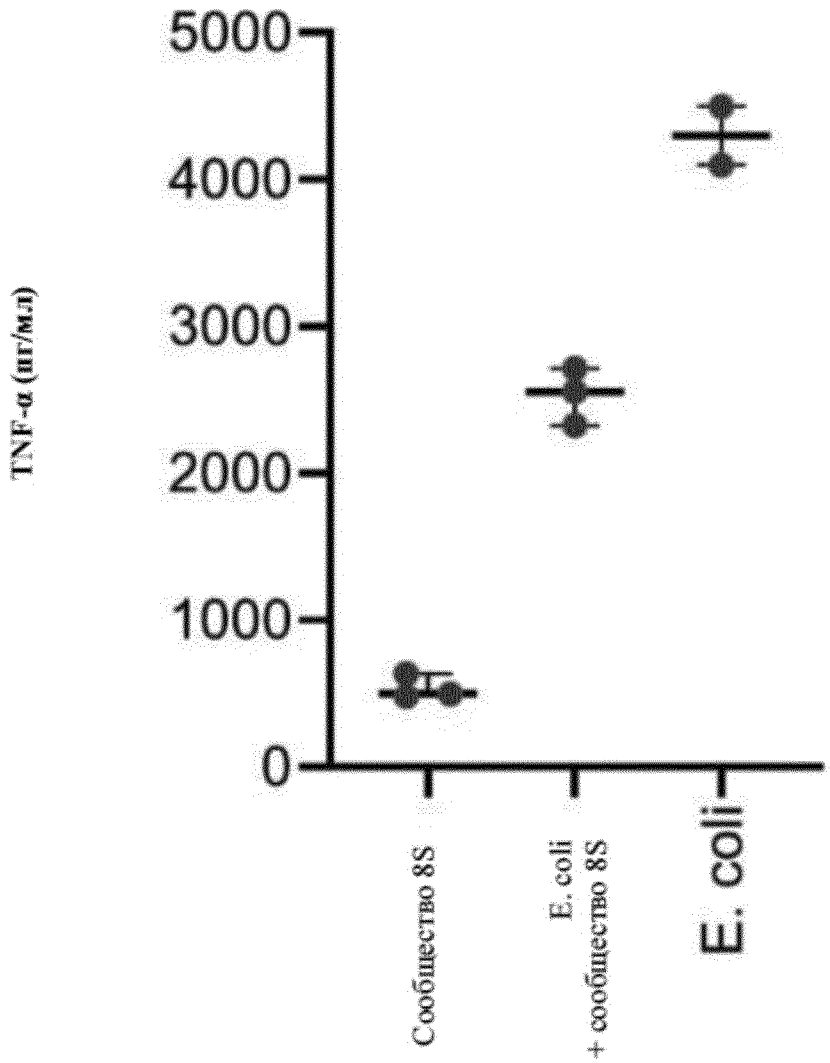
ФИГ. 2E


Eubacterium rectale IS00006864
Faecalibacterium prausnitzii IS00006632
Anaerostipes hadrus PI00000094
Blautia massiliensis IS00002788
Bacteroides vulgatus PI00000138
Dorea longicatena IS00006618
Parabacteroides merdae IS00006167
Blautia obeum PI00000053
Phascolarctobacterium sp. PI00000289
Bacteroides stercoris PI00000146
Roseburia faecis PI00000404
Coprococcus comes PI00000370
Odoribacter sp. PI00000072
Faecalibacterium prausnitzii PI00000329
Akkermansia muciniphila IS00007184
Alistipes shahii PI00000395
Bacteroides cellulosilyticus PI00000316
Alistipes onderdonkii IS00004389
Alistipes finegoldii PI00000340
Bacteroides uniformis PI00000352
Bacteroides uniformis PI00000137
10^13
10^12
10^11
10^10
10^9
10^8
10^7
Число дозированных клеток

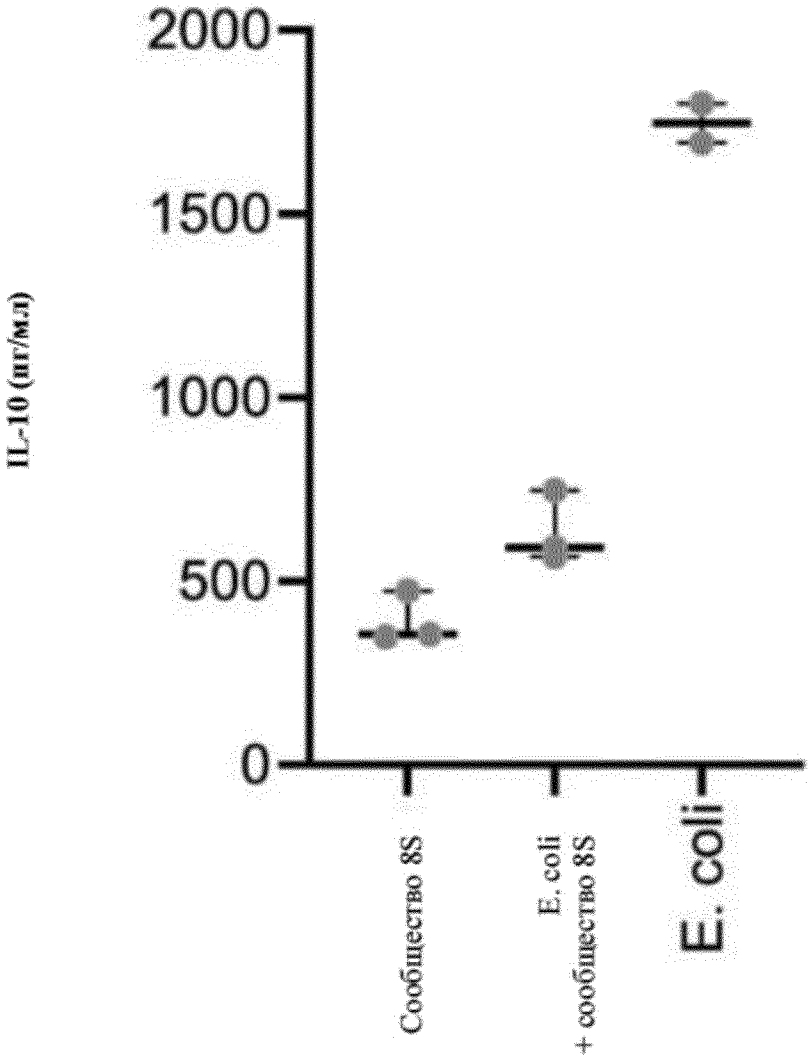
ФИГ. 3


4000
3000
2000
1000
0
IL-23 (пг/мл)
Сообщество 8S
E. coli
+ сообщество 8S
E. coli
Стимуляция

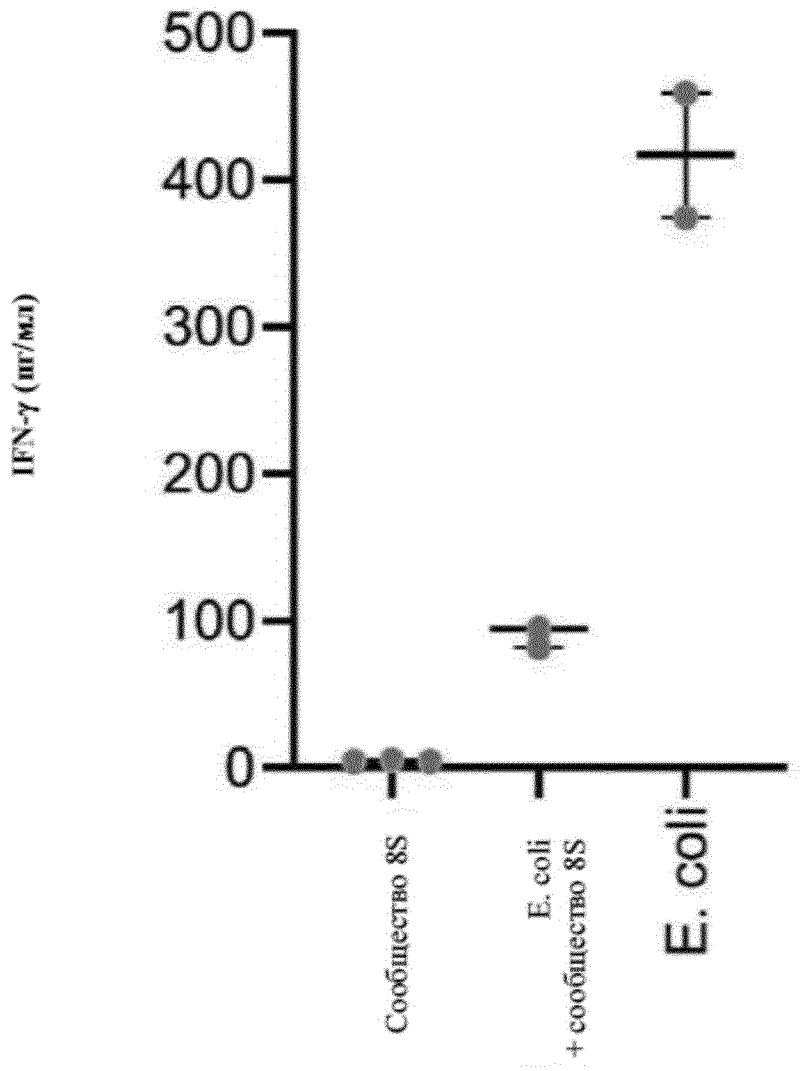
ФИГ. 4А


TNF-α (пг/мл)
5000
4000
3000
2000
1000
0
Сообщество 8S
E. coli + сообщество 8S
E. coli
Стимуляция

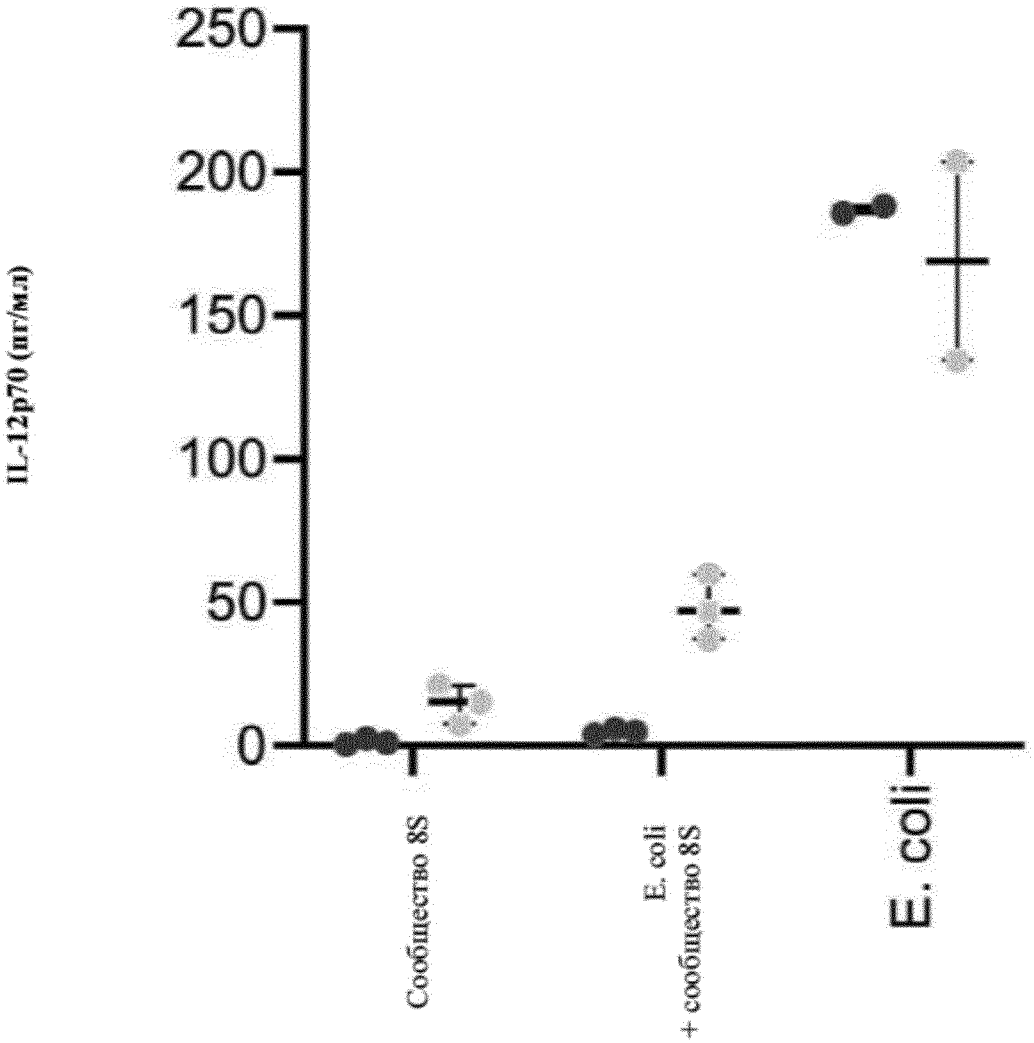
ФИГ. 4B


2000
1500
1000
500
0
IL-10 (пг/мл)
Сообщество 8S
E. coli + сообщество 8S
E. coli
Стимуляция

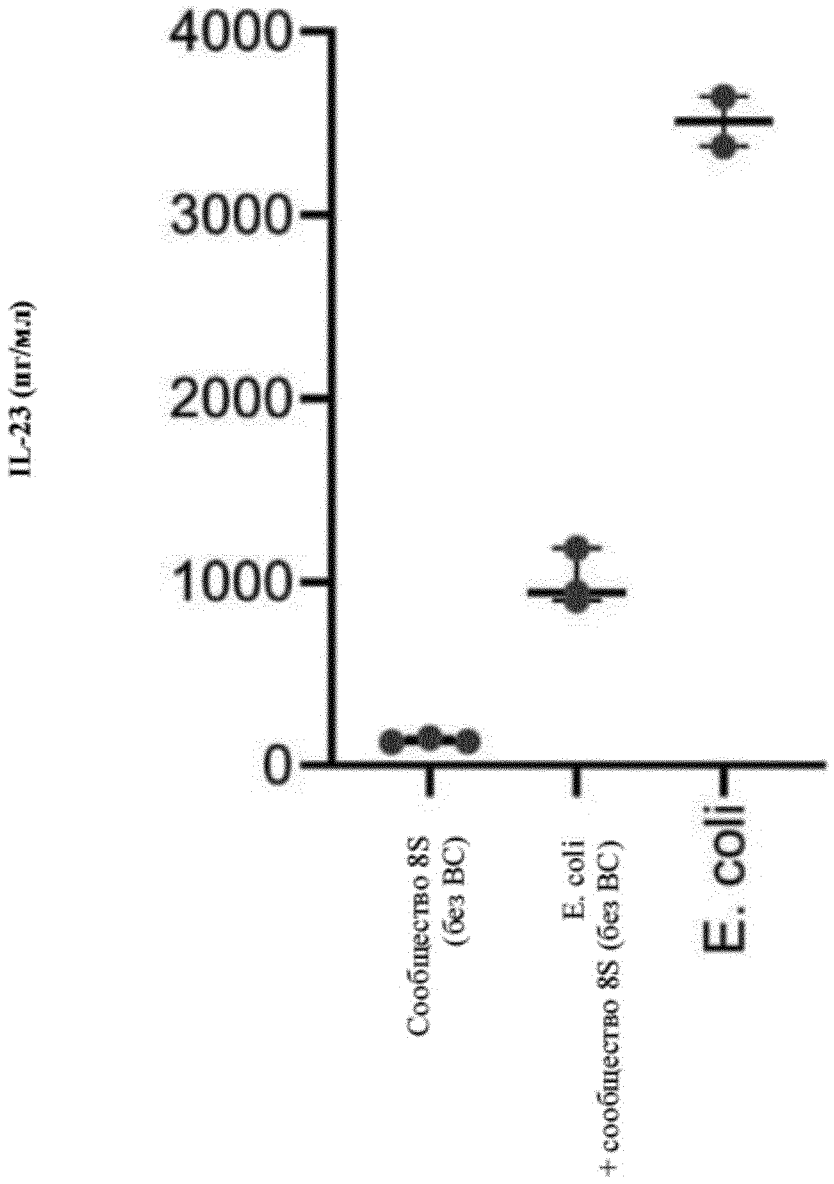
ФИГ. 4С


500
400
300
200
100
0
IFN-γ (пг/мл)
Сообщество 8S
E. coli + сообщество 8S
E. coli
Стимуляция

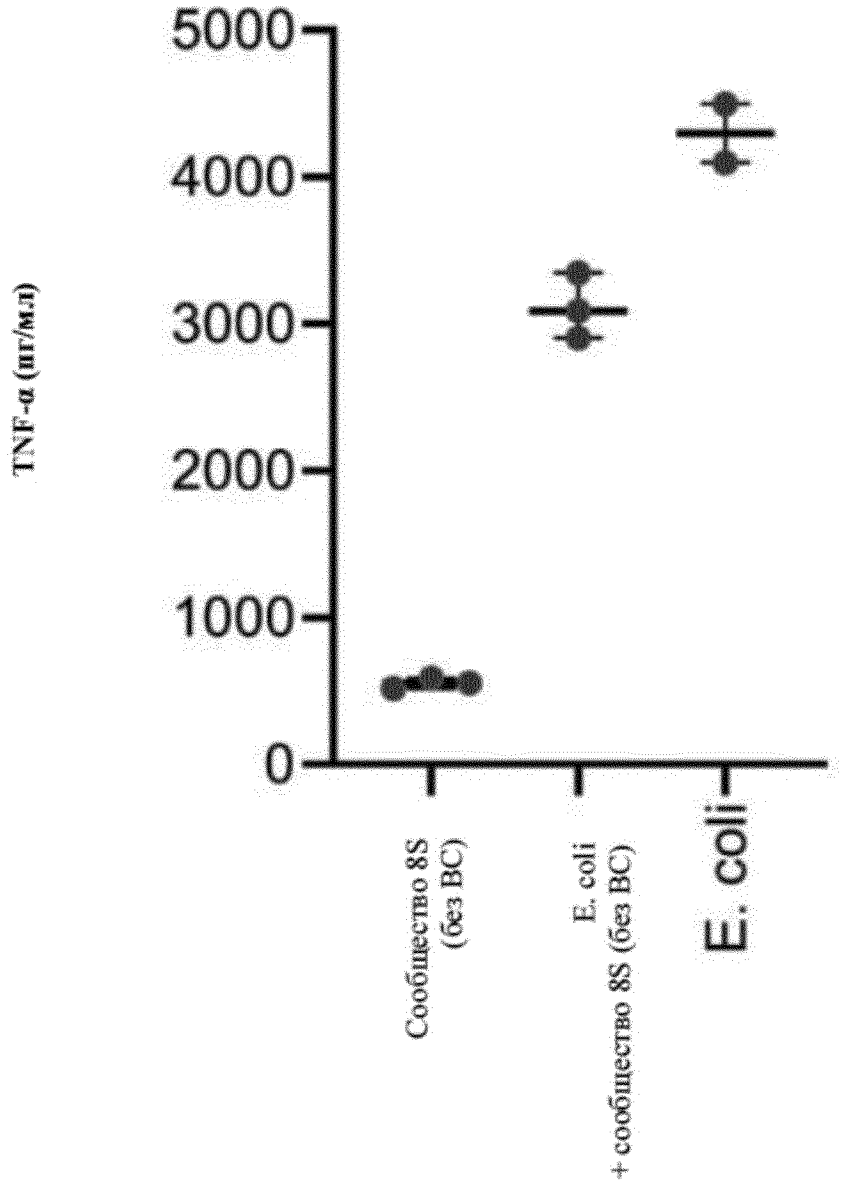
ФИГ. 4D


IL-12p70 (пг/мл)
250
200
150
100
50
0
Сообщество 8S
E. coli + сообщество 8S
E. coli
Стимуляция

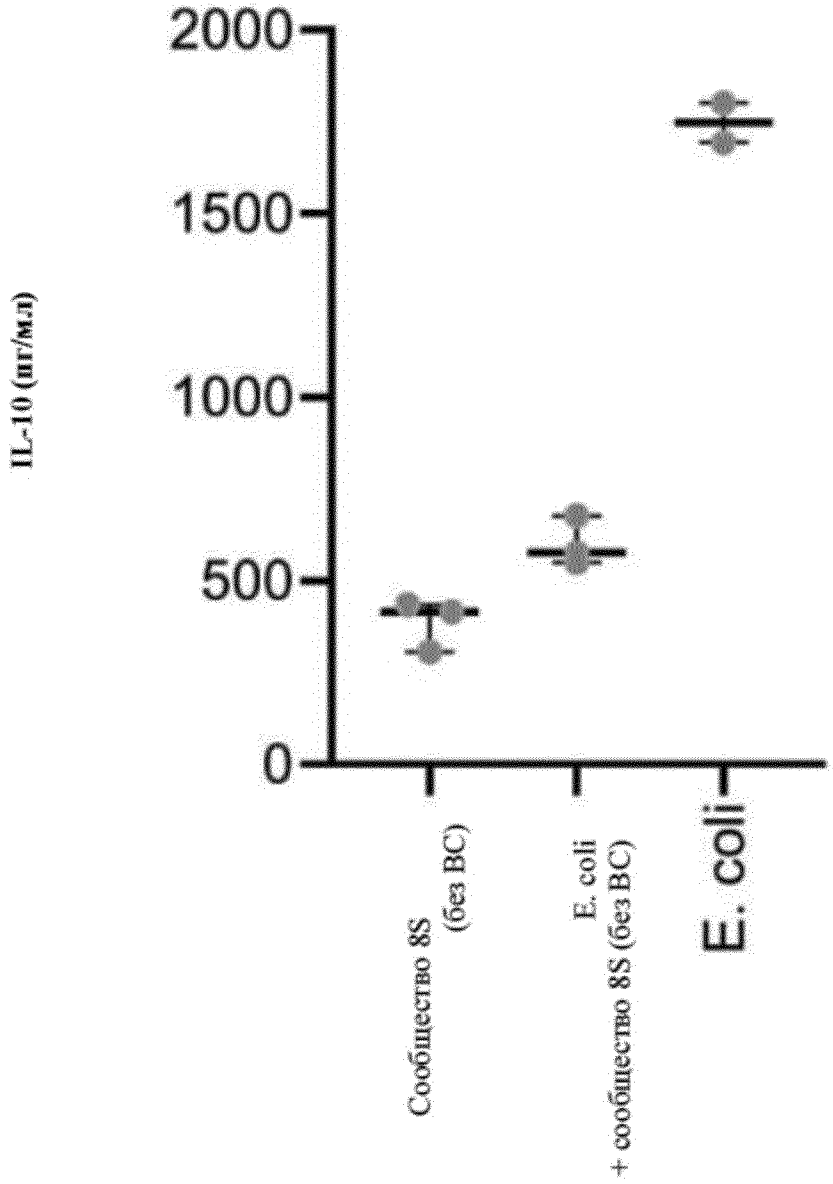
ФИГ. 4E


4000
3000
2000
1000
0
IL-23 (пг/мл)
Сообщество 8S (без ВС)
E. coli + сообщество 8S (без ВС)
E. coli
Стимуляция

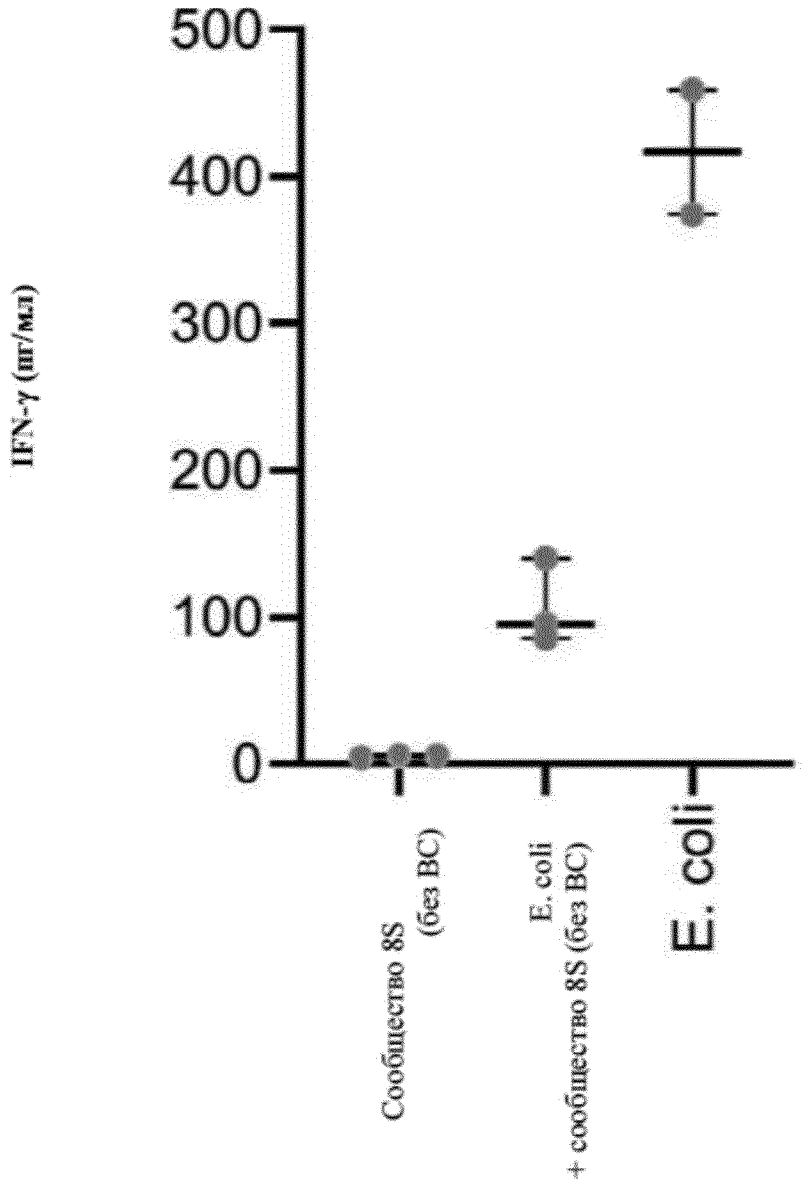
ФИГ. 5А


TNF-α (пг/мл)
5000
4000
3000
2000
1000
0
Сообщество 8S (без ВС)
E. coli + сообщество 8S (без ВС)
E. coli
Стимуляция

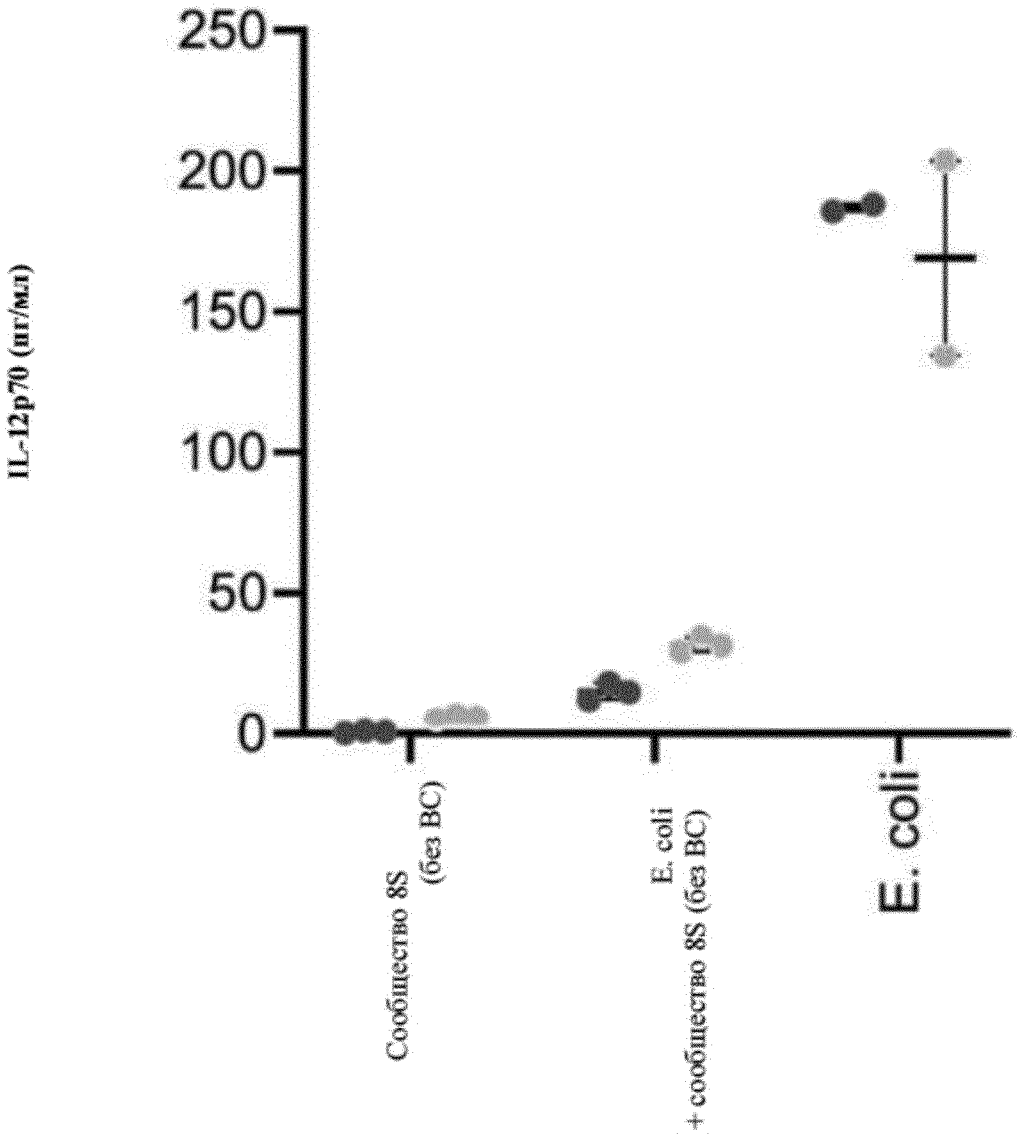
ФИГ. 5В


2000
1500
1000
500
0
IL-10 (пг/мл)
Сообщество 8S (без ВС)
E. coli + сообщество 8S (без ВС)
E. coli
Стимуляция

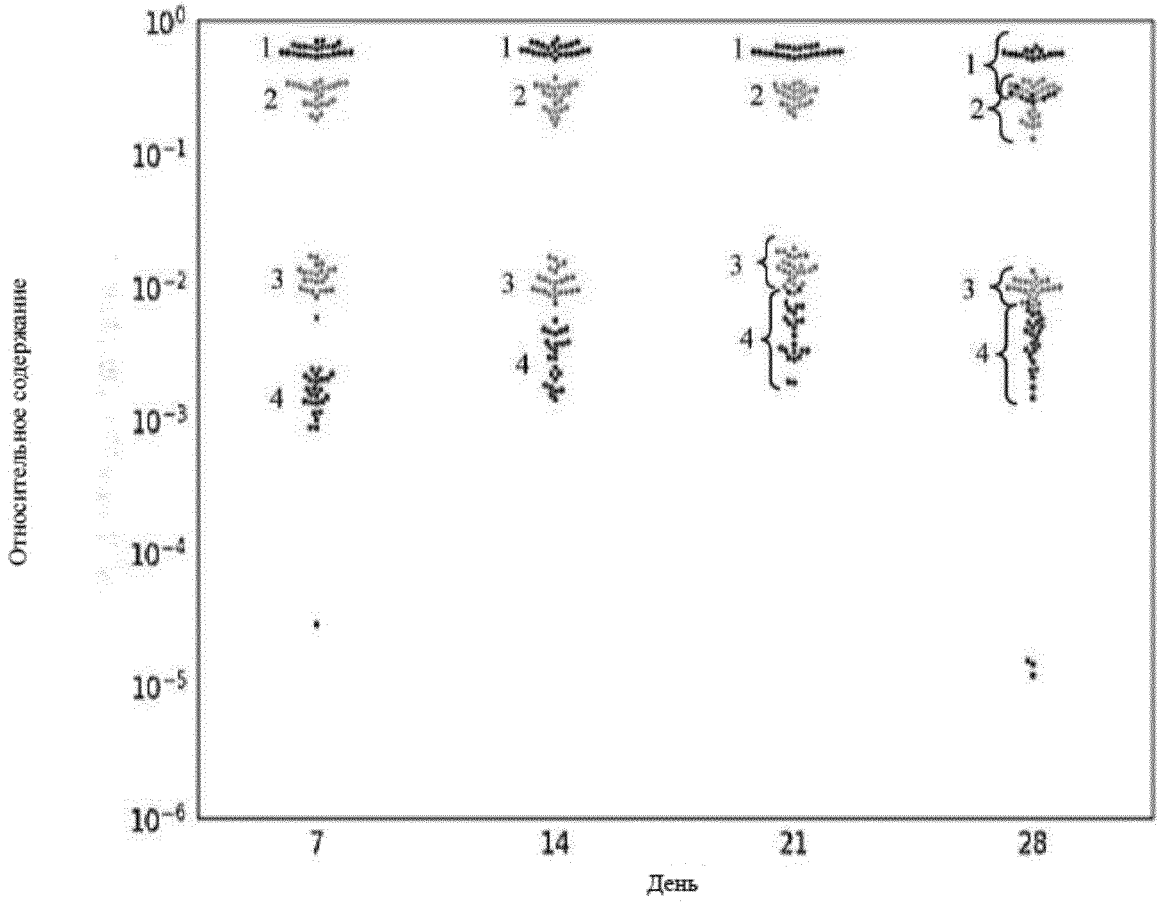
ФИГ. 5С


500
400
300
200
100
0
IFN-γ (пг/мл)
Сообщество 8S (без ВС)
E. coli + сообщество 8S (без ВС)
E. coli
Стимуляция

ФИГ. 5D


IL-12p70 (пг/мл)
250
200
150
100
50
0
Сообщество 8S (без ВС)
E. coli + сообщество 8S (без ВС)
E. coli
Стимуляция

ФИГ. 5E


Относительное содержание
10^{0}
10^{-1}
10^{-2}
10^{-3}
10^{-4}
10^{-5}
10^{-6}
7
14
21
28
День
1 Bacteroides cellulosilyticus (PI00000316)
2 Akkermansia muciniphila (IS00007180)
3 Odoribacter splanchnicus (PI00000072)
4 Alistipes shahii (PI00000395)

ФИГ. 6