



(51) МПК  
*A61K 39/108* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 37/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*A61K 39/02* (2020.02); *A61P 11/00* (2020.02); *A61P 37/02* (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2016147048, 01.05.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 01.05.2015

Дата регистрации:  
 26.06.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 02.05.2014 US 61/988,117

(43) Дата публикации заявки: 05.06.2018 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 26.06.2020 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 02.12.2016

(86) Заявка РСТ:  
 CA 2015/050377 (01.05.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2015/164979 (05.11.2015)

Адрес для переписки:  
 119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,  
 "Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Лыу  
 Татьяна Нгоковна

(72) Автор(ы):

ГАНН Харольд Дэвид (СА),  
 ДХАНДЖИ Салим (СА),  
 МУЛЛИНС Дэвид В. (US)

(73) Патентообладатель(и):  
 КЬЮ БАЙОЛОДЖИКС ИНК. (СА)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: WO2012012874 A1, 02.02.2012. Cross  
 AS et al. Active immunization with a detoxified  
 Escherichia coli J5 lipopolysaccharide group B  
 meningococcal outer membrane protein complex  
 vaccine protects animals from experimental sepsis  
 //J Infect Dis. 2001 Apr 1;183(7):1079-86. Leen  
 Moens et al. Cross-Protective Immunity against  
 Heterologous Streptococcus (см. прод.)

(54) ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а  
 именно к иммунологии, и может быть  
 использована для модуляции иммунной системы  
 позвоночного хозяина. Для модуляции иммунной  
 системы позвоночного хозяина для  
 терапевтического или профилактического лечения  
 легочной инфекции *Streptococcus pneumonia* или  
*Pseudomonas aeruginosa* способ включает введение  
 в участок введения эффективного количества  
 антигенного состава, содержащего полностью  
 убитые или аттенуированные клетки *Klebsiella pneumonia* для  
 последовательными

дозами, вводимыми с интервалом дозирования  
 по меньшей мере один час так, что две или более  
 дозы вводят в течение периода от 2 суток до 1  
 месяца при длительности действия дозы по  
 меньшей мере одну неделю. Группа изобретений  
 включает также применение антигенного состава,  
 содержащего полностью убитые или  
 аттенуированные клетки *Klebsiella pneumonia* для  
 модуляции иммунной системы позвоночного  
 хозяина для терапевтического или  
 профилактического лечения легочной инфекции  
*Streptococcus pneumonia* или *Pseudomonas aeruginosa*.

R U  
2 7 2 4 8 9 5 C 2

R U 2 7 2 4 8 9 5 C 2

Использование данной группы изобретений позволяет при введении подкожно индуцировать противомикробную активность против инфекции

легких *Pseudomonas aeruginosa* или *S. Pneumonia*, увеличивая экспрессию генов TNF и MCP-1 в легких. 2 н. и 18 з.п. ф-лы, 8 пр., 10 табл., 19 ил.

(56) (продолжение):

*pneumoniae* // Infect Immun. 2012 May; 80(5): 1944-1945. Wang E et al. Pulmonary and systemic host response to *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in normal and immunosuppressed mice //Infect Immun. 2001 Sep;69(9):5294-304.

R U 2 7 2 4 8 9 5 C 2



(51) Int. Cl.  
*A61K 39/108* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 37/02* (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

*A61K 39/02* (2020.02); *A61P 11/00* (2020.02); *A61P 37/02* (2020.02)

(21)(22) Application: 2016147048, 01.05.2015

(24) Effective date for property rights:  
01.05.2015

Registration date:  
26.06.2020

Priority:

(30) Convention priority:  
02.05.2014 US 61/988,117

(43) Application published: 05.06.2018 Bull. № 16

(45) Date of publication: 26.06.2020 Bull. № 18

(85) Commencement of national phase: 02.12.2016

(86) PCT application:  
CA 2015/050377 (01.05.2015)

(87) PCT publication:  
WO 2015/164979 (05.11.2015)

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3,  
"Gouling VLG (Interneshnl) Ink.", Lyu Tatyana  
Ngokovna

(72) Inventor(s):

GUNN Harold David (CA),  
DHANJI Salim (CA),  
MULLINS David W. (US)

(73) Proprietor(s):

QU BIOLOGICS INC. (CA)

C 2

5

6

8

9

4

5

2

7

U

R U  
2 7 2 4 8 9 5 C 2

(54) ANTIMICROBIAL IMMUNOMODULATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine; immunology.

SUBSTANCE: group of inventions can be used to modulate the immune system of a vertebrate host. For modulation of the immune system of a vertebral host for therapeutic or preventive treatment of pulmonary infection Streptococcus pneumonia or Pseudomonas aeruginosa, the method involves administering an effective amount of antigenic composition into an administration site, containing completely killed or attenuated Klebsiella pneumonia cells. Composition is administered in successive doses administered with a dosing interval of at least one hour such that two or more doses are administered for period of 2 days to 1

month with a dose duration of at least one week. Group of inventions also includes use of antigenic composition, containing completely killed or attenuated Klebsiella pneumonia cells for modulation of immune system of vertebral host for therapeutic or preventive treatment of pulmonary infection Streptococcus pneumonia or Pseudomonas aeruginosa.

EFFECT: use of the given group of inventions enables administering subcutaneously to induce antimicrobial activity against lung infection Pseudomonas aeruginosa or Streptococcus Pneumonia, increasing expression of TNF and MCP-1 genes in the lungs.

20 cl, 8 ex, 10 tbl, 19 dwg

R U 2 7 2 4 8 9 5 C 2

R U 2 7 2 4 8 9 5 C 2

## Область техники

Различные аспекты изобретения относятся к иммунологическим лечебным средствам для лечения или профилактики патологий, ассоциированных с микробными инфекциями у позвоночного, включая применение микробных вакцин.

### 5 Уровень техники

Врожденная иммунная система и адаптивная иммунная система у позвоночных работают согласованно с обеспечением, в ряду множества других действий, защиты от инфекций патогенными микроорганизмами. Противомикробные вакцины можно формулировать для стимуляции врожденной и адаптивной иммунных систем, но

- 10 общезвестно, что эффективный ответ на вакцинацию включает специфичный адаптивный ответ на один или несколько иммуногенов, находящихся в вакцине. Таким образом, для вызова специфичного адаптивного ответа на более чем один серовар можно использовать поливалентные вакцины, такие как некоторые пневмококковые вакцины. Также описаны вакцины, которые обеспечивают определенную степень 15 перекрестного иммунитета, при котором перекрестная реактивность на антиген, отличный от иммуногена, обеспечивает определенную степень защитного иммунитета к гетерологичным микроорганизмам.

### Сущность изобретения

- В одном из аспектов изобретение относится к способам и композициям для лечения 20 патологического состояния у позвоночного, характеризуемого патологиями, ассоциированными с микробной инфекцией, включающим применение микробных вакцин, получаемых из одного из патогенных организмов, для лечения инфекций, обуславливаемых гетерологичным патогенным организмом.

### Краткое описание чертежей

- 25 На фигуре 1 представлено количество воспалительных моноцитов и дендритных клеток в дренирующих лимфоузлах, легких и селезенке мышей после обработки антигенной композицией *K. pneumoniae* или PBS, как описано в примере 1А в настоящем документе.

- На фигуре 2 представлено общее количество моноцитов и дендритных клеток в 30 легких, брюшине и селезенке мышей после обработки антигенной композицией *K. pneumoniae*, антигенной композицией *E. coli* или PBS, как описано в примере 1В в настоящем документе.

- На фигуре 3 представлено общее количество CD4<sup>+</sup>-T-клеток, CD8<sup>+</sup>-T-клеток и NK 35 клеток у мышей, обработанных антигенной композицией *K. pneumoniae*, антигенной композицией *E. coli* или PBS, как описано в примере 1В в настоящем документе.

- На фигуре 4 представлено общее количество (A) воспалительных моноцитов и 40 дендритных клеток и (B) CD4<sup>+</sup>-T-клеток, CD8<sup>+</sup>-T-клеток и NK клеток у мышей, обработанных антигенной композицией инактивированных нагреванием *K. pneumoniae*, антигенной композицией инактивированных фенолом *K. pneumoniae* или PBS, как описано в примере 1С в настоящем документе.

- На фигуре 5 представлена относительная частота CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клеток, детектируемых в толстой кишке мышей, обработанных антигенными композициями *K. pneumoniae* или *E. coli* или контрольным PBS.

- 45 На фигуре 6 представлена относительная частота CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клеток, детектируемых в легких мышей, обработанных антигенными композициями *K. pneumoniae* или *E. coli* или контрольным PBS.

- На фигуре 7 проиллюстрирована противомикробная профилактика, как описано в

примере 3, при которой обработка композицией, содержащей полностью убитые клетки *K. pneumoniae*, обеспечивает защитный иммунитет против последующего заражения *S. pneumoniae*. Фигура 7А представляет собой кривую выживаемости через 5 суток после заражения. На фигуре 7В проиллюстрирован количественный анализ *S. pneumoniae* в 5 назальном смыве, гомогенате легких и селезенки. Мегакариоциты подсчитывали в десяти соседних полях зрения при большом увеличении (увеличение 400×) гистологических срезов селезенки. Статистическую значимость определяли посредством двухстороннего критерия Манна-Уитни.

На фигуре 8 проиллюстрировано гетерологичное противомикробное лечебное

10 средство в модели на мышах, как описано в примере 4, в котором обработка композицией, содержащей полностью убитые клетки *E. coli*, эффективна для подавления инфекции, обуславливаемой гетерологичным штаммом адгезивно-инвазивных *E. coli*.

На фигуре 9 проиллюстрировано гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели на мышах, как описано в примере 3, в котором обработка

15 композицией, содержащей полностью убитые клетки *Klebsiella pneumonia*, эффективна для подавления легочной инфекции, обуславливаемой *Pseudomonas aeruginosa* (PA14).

На фигуре 10 проиллюстрировано гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели на мышах, как описано в примере 3, в котором обработка

20 композицией, содержащей полностью убитые клетки *Klebsiella pneumonia*, эффективна для подавления легочной инфекции, обуславливаемой *Streptococcus pneumoniae* (P1542).

На фигуре 11 проиллюстрировано гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели на мышах, как описано в примере 5, в котором обработка композицией, содержащей полностью убитые клетки *E. coli*, эффективна для подавления перитонеальной инфекции, обуславливаемой *S. enterica*.

25 На фигуре 12 проиллюстрировано гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели на мышах, как описано в примере 5, в которой эффективность обработки двумя различными композициями, содержащими альтернативные штаммы полностью убитых клеток *E. coli*, сравнивают с обработкой антигенной композицией *S. enterica* для подавления перитонеальной инфекции, обуславливаемой *S. enterica*.

30 Фигура 13 представляет собой столбчатую диаграмму, иллюстрирующую гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели на мышах, как описано в примере 6, в котором представлена эффективность полученного из *S. aureus* SSI (QBSAU), направленного против заражения кожи *P. aeruginosa*, со значительно сниженным количеством бактерий *P. aeruginosa* после предварительной обработки

35 QBSAU.

Фигура 14 представляет собой столбчатую диаграмму, иллюстрирующую гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели на мышах, как описано в примере 6, повторяющую и подтверждающую данные, представленные на фигуре 13, на которой представлена эффективность полученного из *S. aureus* SSI (QBSAU) против 40 заражения кожи *P. aeruginosa*, со значительным сниженным количеством бактерий *P. aeruginosa* после предварительной обработки QBSAU.

Фигура 15 представляет собой столбчатую диаграмму, иллюстрирующую гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели на мышах, как описано в примере 3с, иллюстрирующем SSI на основе *Klebsiella pneumoniae* (QBKPN), 45 демонстрирующее статистически превосходящую эффективность профилактики по сравнению с SSI на основе *E. coli* (QBECO), в отношении защиты от заражения легких *P. aeruginosa*.

Фигура 16 представляет собой столбчатую диаграмму, иллюстрирующую

гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели на мышах, как описано в примере 3с, иллюстрирующем SSI на основе *Klebsiella pneumoniae* (QBKPN), демонстрирующее статистически превосходящую эффективность профилактики по сравнению с SSI на основе *E. coli* (QBECO), в отношении защиты от заражения легких *S. pneumoniae*.

Фигура 17 представляет собой два графика, демонстрирующих направленное гетерологичное противомикробное лечебное средство в модели старческой легочной инфекции на мышах, демонстрирующей, что SSI *Klebsiella pneumoniae* (QBKPN) защищает от заражения легких *S. pneumoniae* у старых мышей. Положительное влияние на выживаемость для старых мышей, фигура 17В, было более выраженным, чем для молодых мышей, фигура 17А.

Фигура 18 представляет собой график, иллюстрирующий, что SSI QBKPN уменьшает потерю массы у старых мышей после заражения *S. pneumoniae*, и этот положительное влияние выше для старых мышей по сравнению с молодыми мышами.

На фигуре 19 проиллюстрирована противомикробная профилактика в брюшной полости с графиком, иллюстрирующим, что SSI QBECO и QBKPN были протективными, как определено посредством бактериальной нагрузки в селезенке, где у мышей, обработанных QBECO, количества были значимо ниже, чем у мышей, обработанных QBKPN (данные представляют собой КОЕ/мл (среднее ± ст. откл.).

#### Подробное описание изобретения

Различные аспекты изобретения относятся к неожиданному открытию, что введение составов, содержащих антигенные детерминанты патогенных микроорганизмов, которые патогенны для определенных ткани или органа, эффективно при лечении патологий, ассоциированных с гетерологичными микробными инфекциями в этих конкретных ткани или органе. Например, композиции по изобретению можно вводить в участке, который удален от участка инфицирования. Таким образом, изобретение относится к антигенным композициям, получаемым из этих патогенных микроорганизмов, включая полностью убитые виды бактерий, вирусов или грибов или их компоненты, для терапевтического или профилактического лечения гетерологичных микробных инфекций, и к способам их применения. Например, композиции можно получать из эндогенных патогенных организмов или экзогенных патогенных организмов, как более подробно описано ниже.

Можно получать антигенные композиции по изобретению, которые содержат антигенные детерминанты, которые совместно специфичны к патогенному микроорганизму или характерны для него. В этом контексте, под "специфичными" подразумевают, что антигенные детерминанты в достаточной степени характерны для патогенного организма так, что их можно использовать для индукции у пациента иммунного ответа, такого как адаптивный иммунный ответ, против патогенного организма, если вводить антигенные детерминанты соответствующим образом, чтобы они могли произвести это действие. Понятно, что антигенные детерминанты не должны быть настолько специфичными, чтобы они были характерны только для одного конкретного штамма или вида патогенных организмов, так как даже специфичный иммунный ответ против конкретного патогенного организма может быть перекрестным с другими близкородственными организмами, которые в природных условиях также патогенны в ткани или органе, в которых происходит гетерологичная инфекция и для направления в которые формулируют или отбирают антигенную композицию.

"Клетка" является основной структурной и функциональной единицей живого организма. У высших организмов, например, животных, клетки со сходной структурой

и функцией, как правило, объединены в "ткани", которые выполняют конкретные функции. Таким образом, ткань включает совокупность сходных клеток и окружающего межклеточного вещества, например, эпителиальную ткань, соединительную ткань, мышцы, нервы. "Орган" представляет собой полностью дифференцированная

5 структурная и функциональная единица высшего организма, которая может состоять из различных типов тканей и специализируется на определенной конкретной функции, например, почка, сердце, головной мозг, печень и т.д. Таким образом, подразумевают, что "конкретные орган, ткань или клетка" в настоящем документе включают любой конкретный орган и включают клетки и ткани, находящиеся в этом органе.

10 "Патогенные" факторы представляют собой такие факторы, как микроорганизмы, такие как бактерии или вирусы, которые известны, как обуславливающие инфекцию у хозяина в природных условиях, и в этом смысле в контексте настоящего изобретения "патогенный" используют для обозначения "патогенного в природных условиях". Хотя в искусственных условиях, таких как искусственная инокуляция микроорганизма в 15 ткань, обуславливать инфекцию может широкий спектр микроорганизмов, спектр микроорганизмов, которые обуславливают инфекцию в природных условиях всегда ограничен и хорошо установлен медицинской практикой.

10 "Инфекция" представляет собой состояние, при котором организм или его часть проникает патогенный фактор (например, микроорганизм, такой как бактерия), который 20 в благоприятствующих условиях размножается и производит действия, которые являются повреждающими (Taber's Cyclopedic Medical Dictionary, 14th Ed., C.L. Thomas, Ed., F.A. Davis Company, PA, USA). Инфекция не всегда проявляется клинически и может приводить только к локализованному повреждению клеток. Если защитные механизмы организма являются эффективными, инфекции могут оставаться субклиническими и 25 временными. Инфекции могут распространяться локально, проявляясь клинически в виде острой, подострой или хронической клинически выраженной инфекцией или болезненным состоянием. Когда патогенный фактор получает доступ к лимфатической или сосудистой системе, местная инфекция также может становиться системной. Как правило, инфекции сопутствует воспаление, но воспаление может происходить и без 30 инфекции.

10 "Воспаление" представляет собой характерную реакцию ткани на повреждение (характеризующуюся отеком, покраснением, повышением температуры и болью) и включает последовательные изменения, которые происходят в живой ткань при ее повреждении. Инфекция и воспаление являются различными состояниями, хотя одно 35 может являться следствием другого (Taber's Cyclopedic Medical Dictionary, выше). Таким образом, воспаление может происходить без инфекции, а инфекция может происходить без воспаления (хотя, как правило, воспаление является результатом инфекции патогенными бактериями или вирусами). Воспаление характеризуется следующими симптомами: покраснение (rubor), повышение температуры (calor), отеком (инфекция), 40 болью (dolor). Локализованное видимое воспаление на коже может проявляться комбинацией этих симптомов, в частности покраснением в участке введения.

10 По альтернативным аспектам изобретения лечить можно различных индивидуумов. Как используют в настоящем документе, "индивидуум" представляет собой животное, например, позвоночное, такое как млекопитающее, которому можно вводить 45 конкретные патогенные бактерии, бактериальные антигены, вирусы, вирусные антигены или их композиции по изобретению. Таким образом, индивидуум может представлять собой пациента, например, человека, страдающего микробной инфекцией, или с подозрением на микробную инфекцию, или с риском развития микробной инфекции.

Также индивидуум может являться экспериментальным животным, например, моделью инфекции на животном. В определенных вариантах осуществления термины "индивидуум" и "пациент" можно использовать взаимозаменяя, и они могут включать человека, не являющегося человеком млекопитающего, не являющегося человеком

- 5 примата, крысу, мышь, собаку и т.д. Здоровый индивидуум может представлять собой человека, не страдающего от инфекции, или без подозрения на инфекцию, или индивидуума, не страдающего хроническим нарушением или патологическим состоянием. "Здоровый индивидуум" также может представлять собой индивидуума без иммунной недостаточности. Под "иммунной недостаточностью" или
- 10 "иммуносупрессией" подразумевают любое состояние, при котором иммунная система функционирует аномальным или недостаточным образом, например, где хозяин представляет собой пациента, не способного адекватно реагировать на инфекцию вследствие нарушенной или ослабленной иммунной системы. Иммунная недостаточность или иммуносупрессия могут являться следствием заболевания, применения определенных
- 15 лекарственных средств (таких как химиотерапевтические средства, используемые при лечении злокачественных опухолей), или патологических состояний, присутствующих от рождения. Индивидуумов с иммунной недостаточностью с большей частотой можно найти среди грудных детей, пожилых индивидуумов и индивидуумов, подвергаемых интенсивному лечению лекарственным средством или лучевой терапией. Таким образом,
- 20 аспекты изобретения включают лечение педиатрических и гериатрических пациентов, или пациентов с риском нозокомиальной инфекции. Например, конкретные группы пациентов могут включать пациентов с ослабленной иммунной системой вследствие инфекции ВИЧ или СПИД, злокачественной опухоли, трансплантацией паренхиматозного органа, трансплантацией стволовых клеток, серповидноклеточной
- 25 анемии или асплении, врожденных иммунодефицитов, хронических воспалительных состояний, улитковых имплантатов или вытекания цереброспинальной жидкости.

"Иммунный ответ" в качестве неограничивающих примеров включает один или несколько из следующих видов ответа у млекопитающего: индукция или активация антител, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов (включая M1-подобные макрофаги и

30 M2-подобные макрофаги, как описано в настоящем документе), В-клеток, Т-клеток (включая хелперные Т-клетки, клетки естественных киллеров, цитотоксические Т-клетки, γδ-Т-клетки), например, индукцию или активацию антигеном(ами) в антигенной композиции после введения композиции. Таким образом, иммунный ответ на композицию, как правило, включает развитие у животного-хозяина клеточного и/или

35 опосредуемого антителами ответа на представляющую интерес композицию. В определенных вариантах осуществления иммунный ответ заключается в том, что он также приводит к замедлению или остановке прогрессирования инфекции у животного. Иммунный ответ включает клеточный иммунный ответ и гуморальный иммунный ответ врожденной и адаптивной иммунных систем.

- 40 В избранных вариантах осуществления способы по изобретению могут включать определение предшествующего инфицирования индивидуума патогенным организмом, который патогенен для конкретных органа или ткани; и введение индивидууму терапевтической композиции, содержащей антигенные детерминанты, которые выбраны или сформулированы так, чтобы вместе они были специфичны по меньшей мере для
- 45 одного патогенного организма.

В другом аспекте изобретение относится к способам формулирования композиций по изобретению для лечения у индивидуума патологического состояния, характеризуемого обусловленного микроорганизмами заболевания или инфекции в

конкретные орган или ткань. Способы могут включать определение предшествующего инфицирования индивидуума по меньшей мере одним патогенным организмом, патогенным для конкретных органа или ткани; получение антигенной композиции, содержащей антигенные детерминанты, которые вместе специфичны по меньшей мере

5 для одного патогенного организма; и формулирование антигенной композиции для введения в качестве терапевтической или противомикробной композиции, способной к стимуляции иммунного или противомикробного ответа на гетерологичный микроорганизм в конкретных органе или ткани.

Подробно представленные в настоящем документе способы для определения

10 предшествующего заражения индивидуума патогенным организмом могут включать идентификацию присутствия по меньшей мере одного вида антител, распознающих патогенный организм. Также или альтернативно способы могут включать идентификацию по меньшей мере одного вида В-клеток памяти, которые распознают патогенный организм. Также или альтернативно способы могут включать

15 идентификацию по меньшей мере одного вида Т-клеток памяти, которые распознают патогенный организм. Например, способы могут включать получение антител, В-клеток памяти или Т-клеток памяти из периферической крови или из конкретных являющихся мишениями органа или ткани индивидуума.

В другом аспекте изобретение относится к способам профилактического лечения у

20 индивидуума инфекции конкретных органа или ткани, включающим введение инфекционного микроорганизма для вызова стимулирующей инфекции в этих органе или ткани. Например, способ может включать введение индивидууму инфекционной дозы по меньшей мере одного патогенного организма, патогенного для конкретных органа или ткани, такого как аттенуированный патогенный организм; и введение

25 индивидууму противомикробной композиции, содержащей антигенные детерминанты, где антигенные детерминанты выбраны или сформулированы так, чтобы вместе они были специфичны по меньшей мере для одного патогенного организма, такой как композиция, содержащая убитые целые патогенные организмы так, чтобы обеспечивать лечение или профилактику инфекции гетерологичным микроорганизмом. Способ может включать проведение этих двух этапов введения одновременно. Способ может включать проведение второго этапа в пределах периода от 1 часа до 30 суток после первого этапа.

Например, композиции по изобретению можно формулировать или применять для введения в участок, отличающийся от конкретных органа или ткани, которые являются объектом лечения, например, посредством подкожной инъекции или интранадермальной инъекции. Например, композиции можно формулировать для повторного введения, например, посредством подкожной или интранадермальной инъекции. В выбранных вариантах осуществления композиции по изобретению можно формулировать или применять так, чтобы стимулировать локализованных иммунный ответ в участке введения, например, в участке инъекции в кожу.

40 В выбранных вариантах осуществления патогенные организмы для применения в способах и композициях по изобретению можно выбирать на основе того, что патогенный организм является эндогенным для конкретных органа или ткани, предназначенных для лечения. Альтернативно, патогенный организм можно выбирать экзогенным для конкретных органа или ткани. Патогенный организм можно

45 формулировать в виде аттенуированного или убитого патогенного организма, например, для предоставления антигенной композиции полностью аттенуированных или убитых патогенных организмов. Например, патогенный организм может представлять собой бактерию, вирус, простейшего, гриб или гельминта.

В дополнительном аспекте предоставлен способ формулирования противомикробной композиции для лечения патологического состояния, характеризуемого инфекцией в конкретных органе или ткани. Способ включает отбор по меньшей мере одного патогенного организма, патогенного для конкретных органа или ткани; получение 5 антигенных композиций, содержащей антигенные детерминанты, которые вместе специфичны для патогенного организма; и формулирование антигенной композиции для введения в качестве противомикробной композиции, способной к стимуляции противомикробного ответа на гетерологичный микроорганизм в конкретных органе или ткани.

10 Дополнительно способ до получения антигенной композиции может включать диагностический этап определения конкретных органа или ткани, для которых характерна инфекция.

Необязательно антигенную композицию можно формулировать для подкожной инъекции или интрадермальной инъекции. Необязательно, антигенную композицию 15 можно формулировать для инъекции с получением локализованного в коже иммунного ответа в участке введения. Необязательно, предоставлен подробно описанный в настоящем документе способ, такой что, когда определены конкретная ткань или орган, патогенный организм выбирают из конкретной группы патогенных организмов, как описано в настоящем документе. В одном из аспектов патогенный организм 20 представляет собой патогенный организм, который представляет собой эндогенный организм, который в природных условиях обуславливает инфекцию рассматриваемых ткань или органа. Необязательно, патогенный организм представляет собой экзогенный организм, который в природных условиях обуславливает инфекцию рассматриваемых ткань или органа и может включать, например, бактерии, вирусы, гельминты или грибы.

25 Необязательно, антигенную композицию можно формулировать для повторного подкожного или интрадермального введения. Необязательно, антигенную композицию можно формулировать для введения маршрутом, который не является энтеральным. Необязательно, подробно описанные в настоящем документе патогенные организмы представляют собой бактерии, вирусы, простейшие, грибы или гельминты. Кроме того, 30 способ может включать умерщвление или аттенуацию патогенного организма с формированием антигенной композиции в виде композиции полностью убитого или аттенуированного патогенного организма. Патогенный организм может являться представителем вида эндогенной флоры, которая в природных условиях обуславливает инфекцию конкретных органа или ткани. Патогенный организм может являться 35 экзогенным видом, который в природных условиях обуславливает инфекцию конкретных органа или ткани.

В другом аспекте предоставлен способ лечения у индивидуума патологического состояния, характеризуемого инфекцией, или патологического состояния, ассоцииированного с микробной инфекцией конкретных органа или ткани. Способ 40 включает введение индивидууму противомикробной композиции, содержащей антигенные детерминанты. Антигенные детерминанты выбраны или сформулированы так, чтобы вместе они были специфичны по меньшей мере для одного патогенного организма, патогенного для конкретных органа или ткани. Необязательно, противомикробную композицию можно вводить в участок введения последовательными 45 дозами, вводимыми с интервалом дозирования в пределах периода от одного часа до одного месяца при длительности действия дозы по меньшей мере две недели. Кроме того и без ограничения, дозирование может включать две или более доз (или 10 или более, или 100 или более) в течение периода, например, от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток до 1,

2, 3, 4, 5 или 6 недель.

В другом аспекте описано применение противомикробной композиции для лечения у индивидуума патологического состояния, характеризуемого воспалением в конкретных органе или ткани. Например, противомикробная композиция может содержать

5 антигенные детерминанты, выбранные или сформулированные так, чтобы вместе они были специфичны по меньшей мере для одного патогенного микроорганизма, патогенного для конкретных органа или ткани.

В другом аспекте описано применение противомикробной композиции для формулирования лекарственного средства для лечения у индивидуума патологического 10 состояния, характеризуемого патологиами, ассоциированными с инфекцией в конкретных органе или ткани. Например, противомикробная композиция может содержать антигенные детерминанты, выбранные или сформулированные так, чтобы вместе они были специфичны по меньшей мере для одного патогенного микроорганизма, патогенного для конкретных органа или ткани.

15 В одном из аспектов предоставлен способ сравнения иммунных ответов. Способ включает введение животному, имеющему орган или ткань, лекарственного средства, содержащего антигенную композицию с антигенными детерминантами, выбранными и сформулированными так, чтобы вместе антигенные детерминанты были специфичны по меньшей мере для одного патогенного микроорганизма, патогенного для органа 20 или ткани, выделение поддающегося количественному определению иммунного образца из органа или ткани, определение характеристик иммунного ответа в органе или ткани в поддающемся количественному определению иммунном образце после введения лекарственного средства и сравнение характеристик иммунного ответа в поддающемся количественному определению иммунном образце с соответствующими 25 характеристиками иммунного ответа в контрольном иммунном образце, полученном из соответствующих органа или ткани. Необязательно, контрольный иммунный образец можно получать из соответствующих органа или ткани у животного до этапа введения лекарственного средства. Необязательно, контрольный иммунный образец можно получать из соответствующих органа или ткани у второго животного. Необязательно, 30 у животного может происходить инфекция органа или ткани.

Сравнение характеристик иммунного ответа может включать сравнение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунном образцах, количественных показателей любых одного или нескольких из следующих видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, клетки 35 CD11c<sup>+</sup> МНС класса II+, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Кроме того, сравнение 40 характеристик иммунного ответа может включать сравнение сдвига состояния активации макрофагов. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных 45 образцах клеточных маркеров на любых одном или нескольких из следующих видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные

5 макрофаги или M2-подобные макрофаги.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах цитокинов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих

10 видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Как подробно описано в настоящем документе макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Необязательно, продукция цитокинов происходит в результате сдвига состояния активации макрофагов. Необязательно, у макрофагов происходит сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов происходит сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

15 Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах дифференциальной экспрессии генов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги,

20 CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги.

Необязательно, дифференциальная экспрессия генов происходит в результате сдвига состояния активации макрофагов. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов происходит сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

25 Необязательно, лекарственное средство можно вводить в участок введения последовательными дозами, вводимыми с интервалом дозирования в пределах периода от оного часа до одного месяца при длительности действия дозы по меньшей мере одну неделю. Необязательно, лекарственное средство можно вводить интранадермально или подкожно. Необязательно, лекарственное средство можно вводить в такой дозе, что каждая доза является эффективной для вызова видимого локализованного воспалительного иммунного ответа в участке введения. Необязательно, лекарственное средство можно вводить так, что видимое локализованное воспаление в участке введения

30 происходит в пределах периода от 1 до 48 часов. Кроме того и необязательно, животное может представлять собой млекопитающее. Необязательно, животное может представлять собой человека или мышь.

35 В другом аспекте предоставлен способ выбора терапевтического препарата, подходящего для лечения у индивидуума инфекции в конкретных органе или ткани.

40 Способ включает получение животного с инфекцией, происходящей в конкретных органе или ткани, получение тестируемого препарата с одной или несколькими антигенными детерминантами патогенного микроорганизма, патогенного для

45 соответствующих конкретных органе или ткани здорового индивидуума, определение характеристик иммунного ответа в контрольном иммунном образце, полученном из органа или ткани животного, введение тестируемого препарата животному, определение характеристик иммунного ответа в поддающемся количественному определению иммунном образце, полученном из соответствующих органа или ткани животного, сравнение характеристик иммунного ответа в контрольном и поддающемся

количественному определению иммунных образцах и рассмотрение улучшенных характеристик иммунного ответа в поддающемся количественному определению иммунном образце по сравнению с контрольным иммунным образцом как свидетельство пригодности тестируемого препарата в качестве терапевтического препарата.

5 Необязательно, перед получением поддающегося количественному определению иммунного образца животное умерщвляют.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать сравнение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунном образцах количественных показателей любых одного или нескольких из следующих

10 видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Необязательно, 15 сравнение характеристик иммунного ответа может включать сравнение сдвига состояния активации макрофагов. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

20 Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах клеточных маркеров на любых одном или нескольких из следующих видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки.

25 Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах цитокинов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих 30 видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Необязательно, продукция 35 цитокинов происходит в результате сдвига состояния активации макрофагов.

Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Кроме того, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

Кроме того и необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может 40 включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах дифференциальной экспрессии генов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки, 45 CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Необязательно, дифференциальная экспрессия генов может происходить в результате сдвига состояния активации макрофагов.

Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов

к M1-подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

В другом аспекте предоставлен способ селективного направления иммунного ответа на инфицированные ткань или орган человека. Способ включает введение индивидууму

5 лекарственного средства с эффективным количеством антигенной композиции патогенного микроорганизма, где патогенный микроорганизм может быть патогенным для конкретных органа или ткани индивидуума с инфекцией, обуславливаемой гетерологичным микроорганизмом, и антигенная композиция содержит антигенные детерминанты, которые вместе специфичны для патогенного микроорганизма.

10 Необязательно, антигенная композиция может включать композицию полностью убитых бактериальных клеток. Необязательно, лекарственное средство можно вводить индивидууму в количестве и в течение времени, которые эффективны для активации противомикробного иммунного ответа в органе или ткани индивидуума с инфекцией, обуславливаемой гетерологичным микроорганизмом. Необязательно, способ

15 дополнительно может включать определение характеристик иммунного ответа. Способ также включает профилактическое лечение инфекций иммунопротективной вакцинацией.

В другом аспекте предоставлен способ лечения у человека инфекции или патологии, ассоциированных с микробной инфекцией, происходящей в ткани или органе. Способ включает введение индивидууму лекарственного средства с эффективным количеством

20 антигенной композиции, содержащей патогенный микроорганизм, такой как композиции полностью убитых бактериальных клеток или вирусов композиции, где патогенный микроорганизм патогенен для конкретных органа или ткани индивидуума, у которого происходит гетерологичная микробная инфекция или у которого необходимо предотвратить будущую инфекцию. Лекарственное средство можно вводить

25 индивидууму в количестве и в течение времени, которые эффективны для модуляции иммунного ответа в являющихся мишенью органе или ткани. Таким образом, изобретение относится к локальным иммуномодуляторам (SSI), которые вызывают иммунный ответ в являющихся мишенью органе или ткани. В выбранных вариантах осуществления, являющиеся мишенью орган или ткань могут отличаться или находиться

30 на отдалении от участка введения. Необязательно, модуляция иммунного ответа может включать сдвиг состояния активации макрофагов. Необязательно, модуляция иммунного ответа может включать сдвиг от ответа M2-подобных макрофагов к ответу M1-подобных макрофагов. Модуляция иммунного ответа может включать сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам, как эти термины определены в

35 настоящем документе. Необязательно и без ограничения, способ дополнительно может включать определение характеристик иммунного ответа.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать сравнение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунном образцах количественных показателей любых одного или нескольких из следующих

40 видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Необязательно,

45 сравнение характеристик иммунного ответа может включать сравнение сдвига состояния активации макрофагов. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

Кроме того и без ограничения, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах клеточных маркеров на любых одном или нескольких из следующих видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные

5 клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки.

Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Необязательно, сравнение

10 характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах цитокинов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток:

воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки,

CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки.

Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из

15 следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Кроме того, цитокины можно получать в результате сдвига состояния активации макрофагов. У макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

20 Кроме того и необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах дифференциальной экспрессии генов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток: воспалительные моноциты,

25 макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Необязательно, дифференциальная экспрессия генов может происходить

30 в результате сдвига состояния активации макрофагов. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. У макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

В другом аспекте предоставлен способ мониторинга эффективности схемы лечения у индивидуума, подвергаемого лечению инфекции в конкретных органе или ткани.

35 Способ включает определение характеристик иммунного ответа в иммунном образце после лечения, получаемом из конкретных органа или ткани после применения у индивидуума схемы лечения в течение определенного периода времени, где наличие характеристик иммунного ответа превышающих по величине то, что можно ожидать, когда у индивидуума не применяют схему лечения, является показателем эффективности

40 схемы лечения; и схема лечения включает введение препарата, содержащего одну или несколько антигенных детерминант патогенного микроорганизма, патогенного в соответствующих конкретных органе или ткани здорового индивидуума.

Подробно описанный в настоящем документе способ может дополнительно включать определение характеристик иммунного ответа в контрольном образце до лечения, где

45 контрольный образец до лечения получали из конкретных органа или ткани перед, одновременно или после начала применения схемы лечения, но до получения иммунного образца после лечения, и сравнение характеристик иммунного ответа в образцах до лечения и после лечения, где увеличение величины иммунного ответа в иммунном

образце после лечения по сравнению с контрольным образцом до лечения является показателем эффективности схемы лечения. Необязательно, определение характеристик иммунного ответа может включать определение количественного показателя воспалительных моноцитов в образце органа или ткани. Необязательно, определение

5 характеристик иммунного ответа может включать определение количественного показателя макрофагов в образце органа или ткани. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги.

Как подробно описано в настоящем документе в другом аспекте изобретение также

10 относится к способам формулирования иммуногенной композиции для лечения инфекции, происходящей в конкретных органе или ткани у млекопитающего, такого как являющийся человеком пациент. Способ может включать отбор по меньшей мере одного патогенного микроорганизма, который в природных условиях патогенен в органе или ткани млекопитающего, у которого происходит гетерологичная микробная 15 инфекция. Можно получать антигенную композицию, которая содержит антигенные детерминанты, которые вместе специфичны или характерны для патогенного микроорганизма.

Для определения конкретных органа или ткани, в которых происходит инфекция, до получения антигенной композиции, направленной к участку инфекции, можно

20 использовать диагностический этап. Участок инфекции может представлять собой первичный участок или вторичный участок метастазирования. Антигенная композиция может являться в достаточной степени специфичной, чтобы она была способной вызывать у млекопитающего иммунный ответ, специфичный к патогенному 25 микроорганизму. Антигенная композиция может представлять собой бактериальную композицию, например, получаемую из видов бактерий или видов, которые являются эндогенными для флоры пациента, или из экзогенного вида или видов. В альтернативных вариантах осуществления антигенную композицию можно получать из вируса или вирусов. Таким образом, патогенный микроорганизм, из которого получают антигенную 30 композицию, может представлять собой вирус. Патогенный микроорганизм может быть убитым. В альтернативных вариантах осуществления патогенный микроорганизм может быть живым или аттенуированным. Иммуногенные композиции по изобретению также можно формулировать или вводить с противомикробными средствами, такими как NSAID. Участок введения может представлять собой участок, удаленный от участка 35 инфекции, например в органе или ткани, которые не являются органом или тканью, в которых происходит гетерологичная инфекция, например, кожу или подкожную ткань.

Например, антигенную композиция можно формулировать для подкожной инъекции, интранадермальной инъекции или перорального введения. В вариантах осуществления для подкожной или интранадермальной инъекции дозирование или состав антигенной 40 композиции можно корректировать для обеспечения локализованного иммунного ответа, наблюдаемого в коже в участке введения, например, появление области воспаления диаметром от 2 мм до 100 мм, например, в пределах 2-48 часов после введения, и длящегося, например, 2-72 часов или более. Антигенную композицию можно 45 формулировать для повторяемого подкожного или интранадермального введения, например, в поочередно меняющиеся участки.

В определенных вариантах осуществления изобретение включает способы лечения у млекопитающего инфекции, происходящей в ткани или органе. В альтернативных вариантах осуществления лечение может предупреждать развитие гетерологичной инфекции в ткани, например, если участок первичной инфекции допускает вероятность

распространения инфекции в конкретные ткани или орган, тогда пациента можно лечить профилактически с предотвращением или снижением метастазирования в эти ткани или орган. Способ может включать введение индивидууму эффективного количества антигенной композиции, содержащей антигенные детерминанты, которые вместе

- 5 специфичны по меньшей мере для одного патогенного микроорганизма. Один из аспектов изобретения включает применение патогенного микроорганизма, патогенного для конкретных органа или ткани млекопитающего, у которого происходит гетерологичная инфекция. Антигенную композицию можно вводить, например, посредством подкожной или интранадермальной инъекции в участок введения
- 10 последовательными дозами, вводимыми с интервалом дозирования, например, в пределах периода от одного часа до одного месяца, при длительности действия дозы, например, по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 2 месяца, 6 месяцев, 1, 2, 3, 4 или 5 лет или более. Например, каждую инфицируемую дозу можно определять так, чтобы она была эффективной для вызова видимого локализованного воспаления в участке
- 15 введения, появляющегося, например, через 1-48 часов после инъекции.

В другом аспекте предоставлены способы лечения гетерологичных инфекций конкретных органа или ткани у индивидуума посредством введения одного или нескольких антигенов одного или нескольких патогенных микроорганизмов, таких как виды бактерий, вирусов или грибов, которые патогенны для конкретных органа или

20 ткани.

В альтернативных вариантах осуществления патогенные виды микроорганизмов могут обуславливать инфекцию конкретных органа или ткани у здорового индивидуума в природных условиях (например, без вмешательства человека), или могли обуславливать инфекцию конкретных органа или ткани у здорового индивидуума. В

25 альтернативных вариантах осуществления антиген можно вводить посредством введения препаратов, получаемых из целых клеток определенных видов микроорганизмов. В альтернативных вариантах осуществления способ может включать введение, например, по меньшей мере двух или более видов микроорганизмов, или введение по меньшей мере трех или более видов микроорганизмов, и микроорганизмы могут представлять

30 собой бактерии или вирусы. В альтернативных вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение вспомогательного средства или адьюванта. Один из аспектов изобретения включает введение антигенных композиций так, чтобы вызывать у указанного индивидуума иммунный ответ.

В альтернативных вариантах осуществления патогенный микроорганизм в антигенной

35 композиции может быть убитым и, таким образом, преобразованным в неинфекционный. В определенных вариантах осуществления антигенную композицию вводят в участок, удаленный от участка гетерологичной инфекции, и в выбранных вариантах осуществления этого характера способы по изобретению можно проводить так, чтобы они не приводили к инфекции в участке гетерологичной инфекции.

40 Как подробно описано в настоящем документе различные аспекты изобретения включают лечение гетерологичных инфекций. В этом контексте лечение можно проводить так, чтобы обеспечивать ряд результатов. Например, лечение может: вызывать иммунный ответ, который эффективен для ингибирования или снижения роста или пролиферации инфекции; ингибировать рост или пролиферацию

45 гетерологичных микроорганизмов; вызывать ремиссию инфекции; повышать качество жизни; снижать риск повторной инфекции; подавлять распространение инфекции или улучшать коэффициенты выживаемости пациентов в группе пациентов. В этом контексте увеличение средней продолжительности жизни пациента или группы пациентов означает

увеличение количества пациентов, остающихся живыми в течение заданного периода времени после постановки конкретного диагноза. В определенных вариантах осуществления можно проводить лечение пациентов, не поддающихся лечению другими лечебными средствами, таких, как пациенты у которых не эффективно лечение

5 посредством химиотерапии или хирургического вмешательства. В альтернативных вариантах осуществления лечение можно проводить, например, до или после начала гетерологичной инфекции. Например, можно проводить профилактическое лечение, например, пациентов, у которых диагностирован риск конкретной гетерологичной инфекции.

10 Бактерии и бактериальная колонизация и инфекции

Большинство животных в определенной степени колонизированы другими организмами, такими как бактерии, которые, как правило, существуют с симбиотическими или комменсальными связями с животным-хозяином. Таким образом, у здоровых животных находится множество видов безвредных в норме бактерий, и,

15 как правило, они локализованы на поверхности конкретных органов и тканей. Часто эти бактерии способствуют нормальному функционированию организма. Например, у людей можно в кишечнике найти симбиотических бактерий *Escherichia coli*, где они способствуют иммунитету и снижают риск инфекций более вирулентных патогенных организмов.

20 Как правило, безвредные бактерии, такие как *Escherichia coli*, могут обуславливать у здоровых индивидуумов инфекцию с результатами в диапазоне от умеренной до тяжелой инфекции и гибели. Является ли бактерия патогенной (например, обуславливает инфекцию) или нет, в определенной степени зависит от таких факторов, как маршрут проникновения и доступ к конкретным клеткам-хозяевам, тканям или органам;

25 свойственная бактериям вирулентность; количество бактерий, находящихся в участке потенциальной инфекции; или состояние здоровья животного-хозяина. Таким образом, бактерии, которые в нормальных условиях являются безвредными, могут становиться патогенными в благоприятствующих инфекции условиях, и даже наиболее вирулентным бактериям для начала инфекции необходимы определенные условия. Таким образом,

30 те виды микроорганизмов, которые являются представителями нормальной флоры, когда они выходят за рамки их нормальной экологической роли в эндогенной флоре, могут являться патогенными организмами. Например, эндогенные виды могут обуславливать инфекцию за пределами их экологической ниши в анатомически близких областях, посредством контактного распространения. Когда это происходит, эти в

35 норме безвредные эндогенные бактерии считают патогенными.

Известно, что конкретные виды бактерий и вирусов обуславливают инфекции в конкретных клетках, тканях или органах у здоровых по остальным параметрам индивидуумов. Примеры бактерий и вирусов, которые часто обуславливают инфекции в конкретных органах и тканях организма, приведены ниже; следует понимать, что эти 40 примеры не предназначены для ограничения и что специалист может легко определить и идентифицировать инфекционные или патогенные бактерии, которые обуславливают инфекции или часто обуславливают инфекции в различных органах и тканях у здоровых взрослых (и определить относительную частоту инфекций каждым из видов бактерий) на основе знаний в данной области, как представлено, например, в следующих

45 публикациях: *Manual of Clinical Microbiology* 8th Edition, Patrick Murray, Ed., 2003, ASM Press American Society for Microbiology, Washington DC, USA; *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 5th Edition, G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, Eds., 2000, Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, USA, которые все включены в настоящий

документ в качестве ссылки.

Инфекции кожи часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, бета-гемолитические стрептококки группы А, В, С или G, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* или *Pseudomonas aeruginosa*; или патогенные вирусы: вирусы кори, краснухи, ветряной оспы, эховирусы, вирусы Коксаки, адено-вирусы, вирусы коровьей оспы, простого герпеса или парвовирус B19.

Инфекции мягких тканей (например, жировой и мышечной) часто обуславливают следующие виды бактерий: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* или другие виды *Clostridium*; или патогенные вирусы: вирусы гриппа или Коксаки.

Инфекции молочной железы часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*.

Инфекции лимфоузлов головы и шеи часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*; или патогенные вирусы: вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, адено-вирусы, вирусы кори, краснухи, простого герпеса, Коксаки или ветряной оспы.

Инфекции лимфоузлов рук/подмышек часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*; или патогенные вирусы: вирусы кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, адено-вирусы или вирус ветряной оспы.

Инфекции лимфоузлов средостения часто обуславливают следующие виды бактерий: *Streptococcus viridans*, виды *Peptococcus*, виды *Peptostreptococcus*, виды *Bacteroides*, виды *Fusobacterium* или *Mycobacterium tuberculosis*; или патогенные вирусы: вирусы кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы или адено-вирусы.

Инфекции прикорневых легочных лимфоузлов часто обуславливают следующие виды бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis* или *Mycobacterium tuberculosis*; или патогенные вирусы: вирусы гриппа, адено-вирусы, риновирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека или вирус Коксаки.

Инфекции внутрибрюшинных лимфоузлов часто обуславливают следующие виды бактерий: *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, виды *Salmonella*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* или *Mycobacterium tuberculosis*; или патогенные вирусы: вирусы кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, адено-вирусы, вирусы гриппа или Коксаки.

Инфекции лимфоузлов ног/паховой области часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*; или патогенные вирусы: вирусы кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус или вирус простого герпеса.

Инфекции крови (например, септициемию) часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, коагулазонегативные стафилококки, виды *Enterococcus*, *Escherichia coli*, виды *Klebsiella*, виды *Enterobacter*, виды *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus pneumoniae* или стрептококки группы В; или патогенные вирусы: вирусы кори, краснухи, ветряной оспы, эховирусы, вирусы Коксаки, адено-вирусы, вирусы Эпштейна-Барр, простого герпеса или цитомегаловирус.

Инфекции костей часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, другие виды *Streptococcus*, *Escherichia coli*, виды

Pseudomonas, виды Enterobacter, виды Proteus или виды Serratia; или патогенные вирусы: парвовирус B19, вирусы краснухи или гепатита В.

Инфекции суставов часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, другие виды *Streptococcus*, *Escherichia coli*, виды

<sup>5</sup> *Pseudomonas*, виды *Enterobacter*, виды *Proteus*, виды *Serratia*, *Neisseria gonorrhoea*, виды *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Hemophilus influenzae*; или патогенные вирусы: парвовирус B19, вирусы краснухи, гепатита В; или патогенные грибы: *Scedosporium prolificans*

<sup>10</sup> Инфекции оболочек головного мозга часто обуславливают следующие виды бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* или *Listeria monocytogenes*; или патогенные вирусы: эховирусы, вирусы Коксаки, другие энтеровирусы или вирус эпидемического паротита.

Инфекции головного мозга часто обуславливают следующие виды бактерий: виды <sup>15</sup> *Streptococcus* (включая *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*), *Staphylococcus aureus*, виды *Bacteroides*, виды *Prevotella*, виды *Proteus*, *Escherichia coli*, виды *Klebsiella*, виды *Pseudomonas*, виды *Enterobacter* или *Borrelia burgdorferi*; или патогенные вирусы: вирусы Коксаки, эховирусы, полиовирусы, другие энтеровирусы, вирусы эпидемического паротита, простого герпеса, ветряной оспы, flaviviruses или буниавирусы.

<sup>20</sup> Инфекции спинного мозга часто обуславливают следующие виды бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* или *Borrelia burgdorferi*; или патогенные вирусы: вирусы Коксаки, эховирусы, полиовирусы, другие энтеровирусы, вирусы эпидемического паротита, простого герпеса, ветряной оспы, flaviviruses или буниавирусы.

<sup>25</sup> Инфекции глаз/глазных орбит часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus milleri*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, виды *Pseudomonas*, виды *Klebsiella* или *Treponema pallidum*; или патогенные вирусы: adenoviruses, вирусы простого герпеса, ветряной оспы или цитомегаловирус.

<sup>30</sup> Инфекции слюнных желез часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* (например, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*), виды *Peptostreptococcus* или виды *Bacteroides* или другие оральные анаэробы; или патогенные вирусы: вирусы эпидемического паротита, гриппа, энтеровирусы или вирус бешенства.

<sup>35</sup> Инфекции ротовой полости часто обуславливают следующие виды бактерий: *Prevotella melaninogenicus*, анаэробные стрептококки, *Streptococcus viridans*, виды *Actinomyces*, виды *Peptostreptococcus* или виды *Bacteroides* или другие оральные анаэробы; или патогенные вирусы: вирусы простого герпеса, Коксаки или Эпштейна-Барр.

Инфекции миндалин часто обуславливают следующие виды бактерий: *Streptococcus* <sup>40</sup> *pyogenes* или В-гемолитические стрептококки групп С или G; или патогенные вирусы: риновирусы, вирусы гриппа, коронавирусы, adenoviruses, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус или вирус простого герпеса.

Инфекции синусов часто обуславливают следующие виды бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*,  $\alpha$ -стрептококки, анаэробные <sup>45</sup> бактерии (например, виды *Prevotella*) или *Staphylococcus aureus*; или патогенные вирусы: риновирусы, вирусы гриппа, adenoviruses или вирусы парагриппа.

Инфекции носоглотки часто обуславливают следующие виды бактерий: *Streptococcus* *pyogenes* или В-гемолитические стрептококки групп С или G; или патогенные вирусы:

риновирусы, вирусы гриппа, коронавирусы, адено-вирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус или вирус простого герпеса.

Инфекции щитовидной железы часто обуславливают следующие виды бактерий:

Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes или Streptococcus pneumoniae; или патогенные вирусы: вирусы эпидемического паротита или гриппа.

Инфекции гортани часто обуславливают следующие виды бактерий: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae или Streptococcus pyogenes; или патогенные вирусы: риновирусы, вирусы гриппа, вирусы парагриппа, адено-вирусы, коронавирусы или метапневмовирус человека.

10 Инфекции трахеи часто обуславливают следующие виды бактерий: Mycoplasma pneumoniae; или патогенные вирусы: вирусы парагриппа, гриппа, респираторно-синцитиальный вирус или адено-вирусы.

Инфекции бронхов часто обуславливают следующие виды бактерий: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Bordetella pertussis, Streptococcus pneumoniae или

15 Haemophilus influenzae; или патогенные вирусы: вирусы гриппа, адено-вирусы, риновирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека или вирус Коксаки.

Инфекции легких часто обуславливают следующие виды бактерий: Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Klebsiella pneumoniae или

20 Haemophilus influenzae; или патогенные вирусы: вирусы гриппа, адено-вирусы, респираторно-синцитиальный вирус или вирусы парагриппа.

Инфекции плевры часто обуславливают следующие виды бактерий: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, виды Prevotella, Fusobacterium nucleatum, виды Peptostreptococcus или Mycobacterium

25 tuberculosis; или патогенные вирусы: вирусы гриппа, адено-вирусы, респираторно-синцитиальный вирус или вирусы парагриппа.

Инфекции средостения часто обуславливают следующие виды бактерий: Streptococcus viridans, виды Peptococcus, виды Peptostreptococcus, виды Bacteroides, виды Fusobacterium или Mycobacterium tuberculosis; или патогенные вирусы: вирусы кори, краснухи,

30 Эпштейна-Барр или цитомегаловирус.

Инфекции сердца часто обуславливают следующие виды бактерий: виды Streptococcus (включая S. mitior, S. bovis, S. sanguis, S. mutans, S. anginosus), виды Enterococcus, виды Staphylococcus, Corynebacterium diphtheriae, Clostridium perfringens, Neisseria meningitidis или виды Salmonella; или патогенные вирусы: энтеровирусы, вирусы Коксаки, эховирусы, полиомивириусы, адено-вирусы, вирусы эпидемического паротита, кори или гриппа.

Инфекции пищевода часто обуславливают следующие виды бактерий: виды Actinomyces, Mycobacterium avium, Mycobacterium tuberculosis или виды Streptococcus; или патогенные вирусы: цитомегаловирус, вирусы простого герпеса или ветряной оспы.

Инфекции желудка часто обуславливают следующие виды бактерий: Streptococcus

40 pyogenes или Helicobacter pylori; или патогенные вирусы: цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, Эпштейна-Барр, ротавирусы, норовирусы или адено-вирусы.

Инфекции тонкой кишки часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica или Shigella flexneri; или

45 патогенные вирусы: адено-вирусы, астровирусы, калицивирусы, норовирусы, ротавирусы или цитомегаловирус.

Инфекции толстой/прямой кишки часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides

thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica или Shigella flexneri, или патогенные вирусы: адено-вирусы, астровирусы, калицивирусы, норовирусы, ротавирусы или цитомегаловирус.

Инфекции ануса часто обуславливают следующие виды бактерий: Streptococcus

- 5 pyogenes, виды Bacteroides, виды Fusobacterium, анаэробные стрептококки, виды Clostridium, Escherichia coli, виды Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa или Treponema pallidum; или патогенные вирусы: вирус простого герпеса.

Инфекции промежности часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, виды Klebsiella, виды Enterococcus, виды Bacteroides, виды Fusobacterium, виды

- 10 Clostridium, Pseudomonas aeruginosa, анаэробные стрептококки, виды Clostridium или виды Enterobacter; или патогенные вирусы: вирус простого герпеса.

Инфекции печени часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, виды Klebsiella, Streptococcus (группы anginosus), Enterococcus, другие виды Streptococcus viridans или виды Bacteroides; или патогенные вирусы: вирусы гепатита А, Эпштейна-

- 15 Барр, простого герпеса, эпидемического паротита, краснухи, кори, ветряной оспы, Коксаки или адено-вирусы.

Инфекции желчного пузыря часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, виды Klebsiella, виды Enterobacter, энтерококки, виды Bacteroides, виды Fusobacterium, виды Clostridium, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica или Shigella

- 20 flexneri.

Инфекции желчных протоков часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, виды Klebsiella, виды Enterobacter, энтерококки, виды Bacteroides, виды Fusobacterium, виды Clostridium, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica или Shigella flexneri; или патогенные вирусы: вирусы гепатита А, Эпштейна-Барр, простого герпеса,

- 25 эпидемического паротита, краснухи, кори, ветряной оспы, Коксаки или адено-вирусы.

Инфекции поджелудочной железы часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, виды Klebsiella, виды Enterococcus, виды Pseudomonas, виды Staphylococcus, виды Mycoplasma, Salmonella typhi, виды Leptospirosis или виды Legionella; или патогенные вирусы: вирус эпидемического паротита, вирусы Коксаки, гепатита В, цитомегаловирус,

- 30 вирусы простого герпеса 2 или ветряной оспы.

Инфекции селезенки часто обуславливают следующие виды бактерий: виды Streptococcus, виды Staphylococcus, виды Salmonella, виды Pseudomonas, Escherichia coli или виды Enterococcus; или патогенные вирусы: вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, адено-вирусы, вирусы кори, краснухи, вирусы Коксаки или ветряной оспы.

- 35 Инфекции надпочечников часто обуславливают следующие виды бактерий: виды Streptococcus, виды Staphylococcus, виды Salmonella, виды Pseudomonas, Escherichia coli или виды Enterococcus; или патогенные вирусы: вирус ветряной оспы.

Инфекции почек часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, виды Providentia, виды Morganella, Enterococcus faecalis

- 40 или Pseudomonas aeruginosa; или патогенные вирусы: вирусы ВК или эпидемического паротита.

Инфекции мочеточника часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, виды Providentia, виды Morganella или виды Enterococcus

- 45 Инфекции мочевого пузыря часто обуславливают следующие виды бактерий: Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, виды Providentia, виды Morganella, Enterococcus faecalis или Corynebacterium jekeum; или патогенные вирусы: адено-вирусы или цитомегаловирус.

Инфекции брюшины часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, виды *Klebsiella*, виды *Proteus*, энтерококки, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, виды *Peptococcus*, виды *Peptostreptococcus*, виды *Fusobacterium* или виды *Clostridium*

5 Инфекции забрюшинной области часто обуславливают следующие виды бактерий: *Escherichia coli* или *Staphylococcus aureus*.

Инфекции предстательной железы часто обуславливают следующие виды бактерий: *Escherichia coli*, виды *Klebsiella*, виды *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, виды *Enterococcus*, виды *Pseudomonas*, виды *Corynebacterium* или *Neisseria gonorrhoeae*; или патогенные

10 вирусы: вирус простого герпеса.

Инфекции семенников часто обуславливают следующие виды бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Staphylococcus*, виды *Streptococcus* или *Salmonella enteritidis*; или патогенные вирусы: вирусы эпидемического паротита, Коксаки или лимфоцитарного хориоменингита.

15 Инфекции полового члена часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Treponema pallidum*; или патогенные вирусы: вирус простого герпеса.

Инфекции яичника/придатков часто обуславливают следующие виды бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardenerella vaginalis*, виды *Prevotella*, виды

20 *Bacteroides*, виды *Peptococcus* виды *Streptococcus* или *Escherichia coli*.

Инфекции матки часто обуславливают следующие виды бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardenerella vaginalis*, виды *Prevotella*, виды *Bacteroides*, виды *Peptococcus*, виды *Streptococcus* или *Escherichia coli*.

25 Инфекции шейки матки часто обуславливают следующие виды бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* или *Treponema pallidum*; или патогенные вирусы: вирус простого герпеса.

Инфекции влагалища часто обуславливают следующие виды бактерий: *Gardenerella vaginalis*, виды *Prevotella*, виды *Bacteroides*, виды *Peptococcus*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia Trachomatis* или *Treponema pallidum*; или патогенные вирусы: вирус

30 простого герпеса.

Инфекции наружных женских половых органов часто обуславливают следующие виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* или *Treponema pallidum*; или патогенные вирусы: вирус простого герпеса.

#### Штаммы бактерий/подтипы вирусов

35 Специалисту в данной области следует понимать, что виды бактерий классифицируют фактически как совокупность сходных штаммов (которые, как правило, относится к группам с предполагаемым общим происхождением с определяемыми физиологическими но, как правило, не морфологическими различиями, и которые можно идентифицировать с использованием серологических способов в отношении бактериальных поверхностных антигенов). Таким образом, каждый из видов бактерий (например, *Streptococcus pneumoniae*) содержит множество штаммов (или серотипов), которые могут различаться по их способности обуславливать инфекцию или различаться по их способности обуславливать инфекцию в конкретном органе/участке. Например, хотя существует по меньшей мере 90 серотипов *Streptococcus pneumoniae*, наиболее часто ответственными 45 за пневмококковые заболевания у людей являются серотипы 1, 3, 4, 7, 8 и 12.

В качестве второго примера, определенные штаммы *Escherichia coli*, обозначаемые как внекишечные патогенные *E. coli* (ExPEC), с большей вероятностью обуславливают инфекции мочевыводящих путей или другие внекишечные инфекции, такие как

неонатальный менингит, тогда как другие штаммы, включая энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC), энтеропатогенные *E. coli* (EPEC), энтерогеморрагические *E. coli* (EHEC), производящие шига-токсин-*E. coli* (STEC), энteroагрегативные *E. coli* (EAEC), энteroинвазивные *E. coli* (EIEC) и диффузно-адгезивные *E. coli* (DAEC) с большей 5 вероятностью обуславливают желудочно-кишечные инфекции/диарею. Даже в подкатегории штаммов ExPEC конкретные факторы вирулентности (например, продукция фимбрий 1 типа) обеспечивает определенным штаммам большую способность обуславливать инфекции мочевого пузыря, тогда как другие факторы вирулентности 10 (например, продукция фимбрий P) обеспечивает другим штаммам большую способность обуславливать инфекции почек. В соответствии с настоящим изобретением, штамм(ы) ExPEC, с большей вероятностью обуславливающие инфекции мочевого пузыря, можно 15 выбирать для состава для борьбы с инфекциями мочевого пузыря, тогда как штамм(ы) ExPEC, с большей вероятностью обуславливающие инфекции почек, можно выбирать для состава для борьбы с инфекциями почек. Подобным образом, один или несколько 20 из штаммов ETEC, EPEC, EHEC, STEC, EAEC, EIEC или DAEC *E. coli* (например, штаммы, которые обуславливают инфекции толстого кишечника) можно выбирать для состава для борьбы с инфекциями толстого кишечника.

Подобным образом, существует множество подтипов конкретных вирусов. Например, существует три типа вирусов гриппа, вирусы гриппа A, гриппа B и гриппа C, которые 25 отличаются по эпидемиологии, кругу хозяев и клиническим характеристикам. Например, грипп A с большей вероятностью ассоциирован с легочной вирусной инфекцией, тогда как грипп B с большей вероятностью ассоциирован с миозитом (например, мышечная инфекция). Кроме того, у каждого из этих трех типов вирусов гриппа существуют 30 многочисленные подтипы, которые также могут отличаться по эпидемиологии, кругу хозяев и клиническим характеристикам. В соответствии с настоящим изобретением подтип гриппа A, более часто ассоциированный с легочной инфекцией, можно выбирать для борьбы с гетерологичными легочными инфекциями, тогда как штамм гриппа B, более часто ассоциированный с миозитом, можно выбирать для борьбы с инфекциями 35 мышечных/мягких тканей.

Таким образом, следует понимать, что клинический микробиолог, 30 квалифицированный в данной области, на основе настоящего описания и основ области, относящейся к бактериальным штаммам каждого вида бактерий (и подтипов вирусов каждого типа вирусов), может выбирать штаммы конкретных видов бактерий (или подтип конкретного вируса) для направления в конкретные орган или ткань. Таким 35 образом, изобретение относится к локальным иммуномодуляторам (SSI) в том смысле, что составы и лечебные средства по изобретению вызывают иммунный ответ в являющемся мишенью органе или ткани, и что мишень может отличаться или располагаться удаленно от участка введения.

#### Микробные композиции, дозировки и введение

Композиции по изобретению содержат антигены патогенных видов микроорганизмов 40 (бактерий или вирусов), которые патогенны в конкретных тканях или органах. Композиции могут содержать целые бактерии определенных видов или могут содержать экстракты или препараты патогенных видов бактерий по изобретению, такие как экстракты клеточных стенок или клеточных мембран, или целые клетки, или экзотоксины, или 45 целые клетки и экзотоксины. Композиции также могут содержать один или несколько выделенных антигенов одного или нескольких патогенных видов бактерий по изобретению; в определенных вариантах осуществления такие композиции могут быть пригодными в случаях, когда необходимым может являться точное введение конкретной

дозы конкретного антигена, или могут быть пригодными, если введение целых бактерий определенных видов или их компонентов (например, токсинов) может являться вредоносным. Патогенные виды бактерий могут быть доступны коммерчески (например, в ATCC (Manassas, VA, USA) или могут представлять собой клинические изоляты, полученные у индивидуумов с бактериальными инфекциями ткани или органа (например, с пневмонией).

Микробные композиции по изобретению можно предоставлять отдельно или в комбинации с другими соединениями (например, молекулами нуклеиновых кислот, низкомолекулярными соединениями, пептидами или аналогами пептидов) в присутствии липосом, адъюванта или любого фармацевтически приемлемого носителя в форме, подходящей для введения млекопитающим, например, людям. Как используют в настоящем документе "фармацевтически приемлемый носитель" или "эксципиент" включают любой и все растворители, диспергирующие среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие всасывание средства и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель может являться подходящим для любой подходящей формы введения, включая подкожное, интрадермальное, внутривенное, парентеральное, интраперитонеальное, внутримышечное, сублингвальное, ингаляционное, внутриопухолевое или пероральное введение. Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для полученных для немедленного приема препаратов стерильных инъецируемых растворов или дисперсий. Применение таких носителей и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда любой общепринятый носитель или средство несовместимо с активным соединением (например, конкретными бактериями, бактериальными антигенами или их композициями по изобретению) их использование в фармацевтических композициях по изобретению предусмотрено. Также в композиции можно вводить вспомогательные активные соединения.

Для предоставления подходящих составов или композиций для введения соединений индивидуумам, страдающим от инфекции можно использовать общепринятые фармацевтические частицы. Можно использовать любой подходящий маршрут введения, например, парентеральное, внутривенное, интрадермальное, подкожное, внутримышечное, интракраниальное, внутриглазное, глазное, внутрижелудочковое, внутрикапсулярное, интраспинальное, интратекальное, интрацистернальное, интраперитонеальное, интраназальное, ингаляционное, аэрозоль, местное, внутриопухолевое, сублингвальное или пероральное введение. Терапевтические составы могут находиться в форме жидких растворов или супензий; для перорального введения составы могут находиться в форме таблеток или капсул; для интраназальных составов в форме порошков, назальных капель или аэрозолей; и для сублингвальных составов в форме капель, аэрозолей или таблеток.

Хорошо известные в данной области способы получения составов находятся, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences" (20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Mack Publishing Company, Easton, PA. Например, составы для парентерального введения могут содержать эксципиенты, стерильную воду или солевой раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрогенизованные нафталены. Для контроля высвобождения соединений можно использовать биосовместимый, биоразлагаемый лактидный полимер, сополимер лактида с гликолидом или сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена. Другие потенциально пригодные системы парентеральной доставки включают частицы

сополимера этилена-винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Составы для ингаляции могут содержать эксципиенты, например, лактозу или могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, простой полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, или могут 5 представлять собой масляные растворы для введения в форме назальных капель или в виде геля. В случае терапевтических или профилактических композиций патогенные виды бактерий вводят индивидууму в количестве, эффективном для остановки или замедления прогрессирования инфекции или для продления увеличения продолжительности жизни индивидуума.

10 "Эффективное количество" патогенных видов микроорганизмов или их антигенов по изобретению включает терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное количество. "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения необходимого терапевтического результата, такого как уменьшение или 15 устранение гетерологичной инфекции, предотвращение развития микробной инфекции, замедление роста опухоли или увеличение продолжительности жизни сверх того, что ожидается с использованием, например, базы данных SEER. Терапевтически эффективное количество патогенных видов микроорганизмов (бактерий или вирусов) или их антигена (ов) может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, 20 возраст, пол и масса индивидуума и способности соединения вызывать у индивидуума необходимый ответ. Для обеспечения оптимального терапевтического ответа схемы лечения можно корректировать. Терапевтически эффективное количество также может представлять собой количество, при котором любое токсическое или вредоносное действие патогенных видов бактерий или вирусов или их антигенов перевешивается 25 терапевтически положительным воздействием. "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения необходимого профилактического результата, такого как предотвращение инфекции, замедление прогрессирования инфекции, уменьшение количества или устранение гетерологичных микробных клеток.

30 В случае введения посредством подкожной или интранадермальной инъекции иллюстративный диапазон для терапевтически или профилактически эффективных количеств одного или нескольких патогенных видов бактерий может составлять приблизительно от 1 миллиона до 100000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 100 миллионов до 7000 миллионов организмов на мл, или может 35 составлять от 500 миллионов до 6000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 1000 миллионов до 5000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 2000 миллионов до 4000 миллионов организмов на мл, или любое число в пределах этих диапазонов. Общая концентрация бактерий на мл может находиться в диапазоне от 1 миллиона до 100000 миллионов организмов на мл, или может составлять 40 от 50 миллионов до 7000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 100 миллионов до 6000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 500 миллионов до 5000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 1000 миллионов до 4000 миллионов организмов на мл, или любое число в пределах этих диапазонов. Диапазон терапевтически или профилактически эффективных количеств 45 антигенов патогенных видов бактерий может составлять любое число из 0,1 нМ - 0,1 М, 0,1 нМ - 0,05 М, 0,05 нМ - 15 мкМ или 0,01 нМ - 10 мкМ.

Следует отметить, что концентрации и диапазоны дозировок могут варьироваться в зависимости от тяжести патологического состояния, подлежащего облегчению, или

могут варьировать в зависимости от иммунного ответа индивидуума. Как правило, целью является достижение адекватного иммунного ответа. Для введения посредством подкожной или интраперitoneальной инфекции уровень иммунного ответа можно определять, например, по размеру замедленной местной кожной иммунной реакции в участке инъекции (например, диаметром от 6,35 мм до 10,16 см). Доза, необходимая для достижения надлежащего иммунного ответа может варьировать в зависимости от индивидуума (и его иммунной системы) и необходимого ответа. Также можно использовать стандартизированные дозы. В случае подкожного или интраперitoneального введения, если целью является достижение местной кожной реакции 5,08 см, общая доза бактериальной композиции может находиться в диапазоне, например, от 2миллионов бактерий (например, 0,001 мл композиции с концентрацией 2000 миллионов организмов на мл) до более 20000 миллионов бактерий (например, 1 мл композиции с концентрация 20000 миллионов организмов на мл). Также можно рассматривать концентрации в композиции отдельных видов бактерий или их антигенов. Например, если концентрация одного конкретного вида патогенных бактерий, размер клеток этого вида или его антигенная нагрузка являются намного большими, чем у других патогенных видов бактерий в композиции, тогда местная кожная иммунная реакция индивидуума с большой вероятностью может происходить вследствие ответа на этот конкретный вид бактерий. В определенных вариантах осуществления иммунная система индивидуума может более сильно отвечать на один из видов бактерий в композиции, чем на другой, например, в зависимости от предыстории воздействия инфекции конкретными видами так, что, таким образом, для этого индивидуума дозировку или композицию можно корректировать. Однако в определенных вариантах осуществления, подробно описанных в настоящем документе, иммунный ответ посредством кожной реакции не контролируют. Например, в определенных моделях на мышах, используемых в настоящем исследовании, эффективная обработка таких животных антигенными композициями может не приводить к соответствующим кожным реакциям. Специалист в данной области понимает, что кроме учета наличия или отсутствия кожной реакции существуют альтернативные способы контроля иммунного ответа.

Для каждого конкретного индивидуума временной режим и дозы лечебных средств с течением времени можно корректировать (например, временной режим может быть ежедневным, через сутки, раз в неделю, раз в месяц) в соответствии с необходимостью для индивидуума и профессионального решения лица, осуществляющего введение или контроль за введением композиций. Например, в случае подкожного или интраперitoneального введения композиции можно вводить каждые вторые сутки. Начальную дозу приблизительно 0,05 мл можно вводить подкожно с последующими увеличениями по 0,01-0,02 мл каждые вторые сутки до достижения адекватной кожной реакции в участке введения (например, замедленной реакции с видимым покраснением в участке введения с диаметром от 2,54 см до 5,08 см). После достижения этого адекватного иммунного ответа это дозирование продолжают в качестве поддерживающей дозы. Поддерживающую дозу периодически можно корректировать для достижения желаемой видимой кожной реакции (воспаления) в участке введения. Дозирование можно осуществлять для длительность действия дозы, например, по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 2 месяца, 6 месяцев, 1, 2, 3, 4 или 5 года или дольше. Например, пероральная доза может находиться в диапазоне от 10 миллионов до 1000000 миллионов организмов на дозу, содержащую антигенные детерминанты одного или нескольких видов. Пероральные дозы можно вводить, например, от 4 раз в сутки, ежедневно или раз в неделю. Дозирование можно осуществлять для длительность

действия дозы, например, по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 2 месяца, 6 месяцев, 1, 2, 3, 4 или 5 лет или дольше.

В определенных вариантах осуществления изобретение может включать антигенные композиции, вводимые сублингвально или посредством ингаляции, или вводимые в

5 одну или несколько эпителиальных тканей (например, кожа посредством интрадермальной или подкожной инъекции; легочный эпителий посредством ингаляции; слизистую желудочно-кишечного тракта посредством перорального потребления; слизистую рта посредством сублингвального введения) одновременно или последовательно. Таким образом, в определенных вариантах осуществления антигенные

10 композиции по изобретению вводят так, чтобы вызвать иммунный ответ в эпителиальной ткани. В определенных вариантах осуществления один или несколько эпителиальных маршрутов введения можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными маршрутами введения, такими как внутриопухолевое, внутримышечное или внутривенное введение.

15 В различных аспектах изобретения антигенные композиции, которые вводят пациенту, можно охарактеризовать, как обладающие антигенной сигнатурой, например, комбинацией антигенов или эпитопов, которые в достаточной степени специфичны, чтобы антигенная композиция могла вызывать иммунный ответ, который специфичен для конкретного патогенного организма, такой как адаптивный иммунный ответ.

20 Необычным и неожиданным аспектом изобретения стало то, что неадаптивная или неспецифическая активация иммунного ответа, который опосредован этими специфичными антигенными композициями, эффективна для лечения гетерологичных инфекций, происходящих в тканях, для которых патогенен конкретный патогенный организм.

25 Маршруты введения и диапазоны доз, указываемые в настоящем документе, являются исключительно иллюстративными и не ограничивают маршрут введения и диапазоны доз, которые могут выбирать практикующие врачи. Количество активного соединения в композиции (например, патогенных видов бактерий или вирусов или их антигенов) может варьировать в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние,

30 возраст, пол и масса индивидуума. Для обеспечения оптимального терапевтического ответа схемы лечения можно корректировать. Например, можно вводить одноразовую болюсную дозу, можно вводить несколько дробных доз в течение определенного времени или дозу можно пропорционально снижать или увеличивать в зависимости от требований терапевтических условий. Предпочтительным может являться

35 формулирование парентеральных композиций в стандартной лекарственной форме для простоты введения и постоянства дозы.

В случае антигенных составов (т.е. составов, которые вызывают иммунный ответ) можно предоставлять иммуногенно эффективное количество соединения или композиции по изобретению, отдельно или в комбинации с другими соединениями, такими как

40 иммунологический адьювант. Для увеличения иммуногенности соединение также можно связывать с молекулой носителя, такой как бычий сывороточный альбумин или гемоцианин морского блюдца. Антигенная композиция представляет собой композицию, которая содержит продукты, которые вызывают необходимый иммунный ответ.

Антигенной композицией можно отбирать, активировать или наращивать, без ограничения: В-, Т-клетки памяти, нейтрофилы, моноциты или макрофаги иммунной системы, например, для снижения или устранения роста или пролиферации гетерологичных микроорганизмов. В определенных вариантах осуществления конкретные патогенные микроорганизмы, вирус, вирусные антигены, бактерии,

бактериальные антигены или их композиции по изобретению способны к вызову необходимого иммунного ответа в отсутствие любого другого средства, и, таким образом, их можно считать антигенной композицией. В определенных вариантах осуществления антигенная композиция содержит подходящий носитель, такой как

- 5 адьювант, который представляет собой средство, которое действует неспецифически с усилением иммунного ответа на специфический антиген или на группу антигенов, обеспечивая снижение количества антигена в любой конкретной дозе или снижение частоты дозирования, необходимой для получения необходимого иммунного ответа. Бактериальная антигенная композиция может содержать живые или мертвые бактерии,
- 10 способные к индукции иммунного ответа против антигенных детерминант, в норме ассоциированных с бактериями. В определенных вариантах осуществления антигенная композиция может содержать живые бактерии, которые являются менее вирулентными штаммами (аттенуированными) и, таким образом, обуславливают менее тяжелую инфекцию. В определенных вариантах осуществления антигенная композиция может
- 15 содержать живые, аттенуированные или мертвые вирусы, способные к индукции иммунного ответа против антигенных детерминант, в норме ассоциированных с вирусом.

Антигенную композицию, содержащую убитые бактерии для введения посредством инъекции, можно получать указанным далее способом. Бактерии можно выращивать в подходящей среде и промывать физиологическим раствором. Затем бактерии можно 20 центрифугировать, ресуспензировать в солевом растворе и убивать нагреванием. Суспензии можно стандартизировать посредством прямого подсчета под микроскопом, смешивать в требуемых количествах и хранить в подходящих контейнерах, которые одобренным способом можно тестировать на безопасность, срок хранения и стерильность. В дополнение к патогенным видам бактерий и/или их антигенам, 25 композиция убитых бактерий, подходящая для введения людям, может содержать 0,4% консерванта фенола и/или 0,9% хлорида натрия. Бактериальная композиция также может содержать следовые количества сердечно-мозгового экстракта (бычьего), пептонов, дрожжевого экстракта, агара, овечьей крови, декстрозы, фосфата натрия и/или других компонентов среды.

30 В определенных вариантах осуществления бактериальную или микробную композицию можно использовать в форме таблеток или капсул или капель для перорального потребления, в виде аэрозоля для ингаляции или в форме капель, аэрозоля или таблеток для сублингвального введение.

В антигенных композициях, содержащих бактерии, концентрации конкретных видов 35 бактерий в композициях для подкожной или интранадермальной инъекции может составлять приблизительно от 1 миллиона до 100000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 100 миллионов до 7000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 500 миллионов до 6000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 1000 миллионов до 5000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 2000 миллионов до 4000 миллионов организмов на мл, или любое число 40 в пределах этих диапазонов. Общая концентрация бактерий на мл может находиться в диапазоне от 1 миллиона до 100000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 50 миллионов до 7000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 100 миллионов до 6000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 500 миллионов до 5000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 1000 миллионов до 4000 миллионов организмов на мл, или любое число в пределах этих диапазонов.

45 В определенных вариантах осуществления антигенная микробная композиция для

лечения инфекции в конкретном участке (например, инфекции ткани легкого) может содержать патогенные микроорганизмы, которые часто, более часто или наиболее часто обуславливают инфекцию в этих ткани или органе (например, инфекцию в ткани легкого, например, пневмонию).

5 Как правило, патогенные виды бактерий и их антигены по изобретению следует использовать, не вызывая значительной токсичности. Токсичность соединений по изобретению можно определять стандартными способами, например, тестируя в культурах клеток или на экспериментальных животных и определяя терапевтический индекс, например, соотношение между LD<sub>50</sub> (дозой, летальной для 50% популяции) и 10 LD<sub>100</sub> (дозой, летальной для 100% популяции).

Как подробно описано в настоящем документе и в одном из аспектов изобретения предоставлен способ сравнения или вызова специфических иммунных ответов. Способ включает введение животному, имеющему орган или ткань, лекарственного средства, содержащего антигенную композицию, как определено в настоящем документе.

15 Антигенная композиция может содержать антигенные детерминанты, выбранные и сформулированные так, чтобы вместе антигенные детерминанты были специфичны по меньшей мере для одного патогенного микроорганизма, патогенного в органе или ткани, выделение поддающегося количественному определению иммунного образца из органа или ткани, определение характеристик иммунного ответа в органе или ткани 20 в поддающемся количественному определению иммунном образце после введения лекарственного средства и сравнение характеристик иммунного ответа в поддающемся количественному определению иммунном образце с соответствующими 25 характеристиками иммунного ответа в контрольном иммунном образце, полученном из соответствующих органа или ткани. Как используют в настоящем документе, иммунный образец должен содержать достаточное для определения характеристик иммунного ответа количество биологического материала. Как используют в настоящем документе, "характеристики" иммунного ответа в качестве неограничивающих примеров могут включать конкретное количество конкретного типа иммунных клеток (например, макрофагов), или конкретного клеточного маркера (например, повышение экспрессии 30 интегрина), или продукта гена (например, цитокина). Указанное выше приведено в качестве примера и является неограничивающим.

Необязательно, контрольный иммунный образец можно получать у животного из соответствующих органа или ткани до этапа введения лекарственного средства. В 35 другом аспекте контрольный иммунный образец можно получать из соответствующих органа или ткани у второго животного так, что конкретно предусмотрено, что в способах, описываемых в настоящем документе, можно использовать по меньшей мере двух животных (например, животное у которого получают контрольный иммунный образец, и второе животное, у которого получают поддающийся количественному определению иммунный образец). Необязательно, у животного в органе или ткани 40 может происходить инфекция.

Сравнение характеристик иммунного ответа может включать сравнение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунном образцах 45 количественных показателей любых одного или нескольких из следующих видов клеток как эти клетки известны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги

или M2-подобные макрофаги.

Макрофаги можно определять как "M1-подобные макрофаги" или "M2-подобные макрофаги". Например, как общеизвестно специалистам в данной области, M1-подобные макрофаги стимулируют ответ, опосредуемый Th1 CD4<sup>+</sup>-Т-клетками (см., например, Biswas and Mantovani (2010), *Nature Immunology* 10:889-96). Кроме того, как общеизвестно, M1-подобные макрофаги обладают эффективной антигенпрезентирующей способностью и компетентны в уничтожении внутриклеточных патогенных организмов (например, вирусов). Кроме того, как общеизвестно, M1-подобные макрофаги компетентны, по меньшей мере, по сравнению с M2-подобными макрофагами в исполнении иммунологической роли в разрушении опухолей. Специалистам в данной области понятно, что существует множество биологических маркеров, которые можно использовать для различия M1-подобных макрофагов и M2-подобных макрофагов. Например и как подробно описано в настоящем документе, общеизвестно, что с M1-подобными макрофагами по сравнению с M2-подобными макрофагами коррелирует экспрессия Nos2 (см., например, Laskin et al. (2010) *Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.* 51: 267-288). Кроме того и например, общеизвестно, что M1-подобные макрофаги продуцируют IL-12, и их эффективно активирует IFN- $\gamma$  посредством IFN- $\gamma$ R (Biswas and Mantovain, выше).

В отличие от M1-подобных макрофагов, M2-подобные макрофаги стимулируют ответ, опосредуемый Th2 CD4<sup>+</sup>-Т-клетками (см., в основном: Biswas and Mantovani (2010), *Nature Immunology* 10:889-96). Кроме того, как общеизвестно, M2-подобные макрофаги эффективны и инкапсулируют и устраниют внеклеточных паразитов и т.д. Кроме того, и по сравнению с M1-подобными макрофагами M2-подсостояния активации макрофаги, как общеизвестно специалистам в данной области, играют более значительную роль в иммунорегуляции в отношении T<sub>reg</sub> и В-клеток (Biswas and Mantovain, выше).

Специалистам в данной области понятно, что существует множество биологических маркеров, которые можно использовать для различия M2-подобных макрофагов и M1-подобных макрофагов. Например и как описано в настоящем документе, общеизвестно, что с M2-подобными макрофагами коррелирует сниженная экспрессия Nos2 по сравнению с повышенной экспрессией, как правило, выявляемой в M1-подобных макрофагах. Кроме того и как подробно описано в экспериментах в настоящем документе, общеизвестно, что с M2-подобными макрофагами коррелирует экспрессия CD206 (см., например, Choi et al. (2010) *Gastroenterology* 138(7) 2399-409). Кроме того и как подробно описано в экспериментах в настоящем документе, общеизвестно, что с M2-подобными макрофагами коррелирует экспрессия F4/80. Кроме того и например, общеизвестно, что M2-подобные макрофаги эффективно активируют IL-4 или IL-13 посредством IL-4Ra (Biswas and Mantovain, выше).

Кроме того, сравнение характеристик иммунного ответа может включать сравнение сдвига состояния активации макрофагов. Сдвиг состояния активации макрофагов необязательно можно характеризовать как сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам или наоборот. Специалистам в данной области понятно, что для определения активации макрофагов существует множество биологических маркеров. Как подробно описано в настоящем документе, специалистам в данной области понятно, что определение макрофага, как активированного в направлении M1-подобного фенотипа или M2-подобного фенотипа можно проводить, выбирая маркеры, для которых известно, что они ассоциированы с любым из соответствующих фенотипов, описываемых в настоящем документе.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах клеточных маркеров на любых одном или нескольких из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные

5monoциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Специалисту в данной области понятно, что существует множество

10клеточных маркеров (внеклеточных и внутриклеточных), которые можно выбирать для идентификации иммунного ответа. Например, как описано в настоящем документе, общеизвестно, что с M2-подобными макрофагами коррелирует маркер CD206 (см., например, Choi et al. (2010) *Gastroenterology* 138(7) 2399-409).

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах цитокинов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные

15monoциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Специалистам в данной

20области понятно, что цитокины представляют собой малые белковые молекулы для передачи сигнала между клетками, и что в данной области известно множество цитокинов. Например, цитокины на основе их роли в иммунном ответе разделены по группам 1 типа и 2 типа. Типичные цитокины 1 типа включают IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$ . Типичные цитокины 2 типа в качестве неограничивающих примеров включают IL-4 и IL-13.

25Цитокины можно определять множеством способов, известных специалистам в данной

области. Например и как подробно описано в настоящем документе, для определения

30продукции цитокинов из ткани легкого использовали эксперименты ELISA (см., например, фигуру 27).

Как подробно описано в настоящем документе, макрофаги могут включать любой

35один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные

макрофаги, как определено в настоящем документе. Необязательно, продукция

цитокинов происходит в результате сдвига состояния активации макрофагов.

Необязательно, у макрофагов происходит сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-

40подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов происходит сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах дифференциальной экспрессии генов, продуцируемых любыми одним или

45несколькими из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные

клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки.

Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-

50подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Термин "дифференциальная

экспрессия гена" следует понимать, как обозначение значимого различия в экспрессии

конкретного рассматриваемого гена на основании по меньшей мере двух

экспериментальных условий. Например, если в первых экспериментальных условиях

конкретный ген обладает определенным уровнем экспрессии, как определяют способами

определения экспрессии генов, используемыми специалистами в данной области, и если во вторых экспериментальных условиях у того же гена наблюдают значимое отличие его уровня экспрессии, тогда у рассматриваемого гена существует дифференциальная экспрессия. Специалистам в данной области понятно, что для определения

- 5 дифференциальной экспрессии генов существует множество способов. Например, коммерчески доступные способы количественной ПЦР можно использовать как подробно описано в настоящем документе в отношении определения относительных показателей Nos2/Arg1 (см., например, фигуру 29). Необязательно, дифференциальная экспрессия генов происходит в результате сдвига состояния активации макрофагов.
- 10 Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам, как эти термины определены в настоящем документе.

В другом варианте осуществления лекарственное средство можно вводить в участок введения последовательными дозами, вводимыми с интервалом дозирования в пределах периода от одного часа до одного месяца при длительности действия дозы по меньшей

- 15 мере одну неделю. Необязательно, лекарственное средство можно вводить интранадермально или подкожно. Необязательно, лекарственное средство можно вводить в такой дозе, что каждая доза является эффективной для вызова видимого локализованного воспалительного иммунного ответа в участке введения. Необязательно, лекарственное средство можно вводить так, что видимое локализованное воспаление 20 в участке введения происходит в пределах периода от 1 до 48 часов. Однако, несмотря на инициацию иммунного ответа, видимый локализованный воспалительный иммунный ответ не всегда может присутствовать во всех условиях. Специалистам в данной области понятно, что существуют другие способы, которыми можно определять повышение иммунного ответа. Например, можно сравнивать профиль (и относительное 25 изменение характеристик) иммунных клеток индивидуума, у которого развивается иммунный ответ, с профилем иммунных клеток у индивидуума, у которого иммунный ответ на развивается.

Кроме того и необязательно, в отношении способов, описываемых в настоящем документе, животное может представлять собой позвоночное, такое как млекопитающее.

- 30 Необязательно, животное может представлять собой человека или мышь.

В другом аспекте предоставлен способ выбора терапевтического препарата, подходящего для лечения у индивидуума инфекции в конкретных органе или ткани. Способ включает получение животного с инфекцией, происходящей в конкретных органе или ткани, получение тестируемого препарата с одной или несколькими

- 35 антигенными детерминантами патогенного микроорганизма, патогенного для соответствующих конкретных органе или ткани здорового индивидуума, определение характеристик иммунного ответа в контрольном иммунном образце, полученном из органа или ткани животного, введение тестируемого препарата животному, определение характеристик иммунного ответа в поддающемся количественному определению 40 иммунном образце, полученному из соответствующих органа или ткани животного, сравнение характеристик иммунного ответа в контрольном и поддающемся количественному определению иммунных образцах и рассмотрение улучшенных характеристик иммунного ответа в поддающемся количественному определению иммунном образце по сравнению с контрольным иммунным образцом как свидетельство 45 пригодности тестируемого препарата в качестве терапевтического препарата. Необязательно, перед получением поддающегося количественному определению иммунного образца животное умерщвляют.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать

сравнение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунном образцах количественных показателей любых одного или нескольких из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги, как эти термины определены в настоящем документе. Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать 5 сравнение сдвига состояния активации макрофагов. Необязательно, у макрофагов 10 может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать 15 определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах клеточных маркеров на любых одном или нескольких из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги 20 могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги, как эти термины определены в настоящем документе.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать 25 определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах цитокинов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1- 30 подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги, как эти термины определены в настоящем документе. Необязательно, продукция цитокинов происходит в результате сдвига состояния активации макрофагов. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам.

Кроме того и необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может 35 включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах дифференциальной экспрессии генов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, 40 CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги, как эти термины определены в настоящем документе. Необязательно, дифференциальная экспрессия генов может происходить в результате 45 сдвига состояния активации макрофагов. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

В другом аспекте предоставлен способ селективного направления иммунного ответа на инфицированные ткань или орган человека. Способ включает введение индивидууму

лекарственного средства с эффективным количеством антигенной композиции патогенного микроорганизма, где патогенный микроорганизм может быть патогенным для конкретных инфицированных органа или ткани индивидуума, и антигенная композиция содержит антигенные детерминанты, которые вместе специфичны для

5 патогенного микроорганизма. Необязательно, антигенная композиция может включать композицию полностью убитых бактериальных клеток. Необязательно, лекарственное средство можно вводить индивидууму в количестве и в течение времени, которые эффективны для активации иммунного ответа в инфицированных органе или ткани индивидуума. Необязательно, способ дополнительно может включать определение

10 характеристик иммунного ответа.

В другом аспекте предоставлен способ лечения у человека инфекции, происходящей в ткани или органе. Способ включает введение индивидууму лекарственного средства с эффективным количеством антигенной композиции патогенного микроорганизма, содержащей композицию полностью убитых бактериальных клеток, где патогенный

15 микроорганизм патоген для конкретных органа или ткани индивидуума, у которого происходит инфекция. Лекарственное средство можно вводить индивидууму в количестве и в течение времени, которые эффективны для модуляции иммунного ответа.

Необязательно, модуляция иммунного ответа может включать сдвиг состояния активации макрофагов. Необязательно, модуляция иммунного ответа может включать

20 сдвиг от ответа M2-подобных макрофагов к ответу M1-подобных макрофагов.

Модуляция иммунного ответа может включать сдвиг от ответа M1-подобных макрофагов к ответу M2-подобных макрофагов. Необязательно, способ дополнительно может включать определение характеристик иммунного ответа.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать

25 сравнение в поддающемся количественному определению и контролльном иммунном образцах количественных показателей любых одного или нескольких из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса

30 II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги, как эти термины определены в настоящем документе. Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать сравнение сдвига состояния активации макрофагов. Кроме того и необязательно, у

35 макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

Кроме того и необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контролльном

40 иммунных образцах клеточных маркеров на любых одном или нескольких из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса

II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-

45 подобные макрофаги, как эти термины определены в настоящем документе.

Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контролльном иммунных образцах цитокинов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих

видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Кроме того, цитокины можно получать в результате сдвига состояния активации макрофагов. У макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

Кроме того и необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в поддающемся количественному определению и контрольном иммунных образцах дифференциальной экспрессии генов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>MHC класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-T-клетки, CD8<sup>+</sup>-T-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги. Необязательно, дифференциальная экспрессия генов может происходить в результате сдвига состояния активации макрофагов. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. У макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

В другом аспекте предоставлен способ мониторинга эффективности схемы лечения у индивидуума, подвергаемого лечению инфекции в конкретных органе или ткани. Способ включает определение характеристик иммунного ответа в иммунном образце после лечения, получаемом из конкретных органа или ткани после применения у индивидуума схемы лечения в течение определенного периода времени, где наличие характеристик иммунного ответа превышающих по величине то, что можно ожидать, когда у индивидуума не применяют схему лечения, является показателем эффективности схемы лечения; и схема лечения включает введение препарата, содержащего одну или несколько антигенных детерминант патогенного микроорганизма, патогенного в соответствующих конкретных органе или ткани здорового индивидуума.

Подробно описанный в настоящем документе способ может дополнительно включать определение характеристик иммунного ответа в контрольном образце до лечения, где контрольный образец до лечения получали из конкретных органа или ткани перед, одновременно или после начала применения схемы лечения, но до получения иммунного образца после лечения, и сравнение характеристик иммунного ответа в образцах до лечения и после лечения, где увеличение величины иммунного ответа в иммунном образце после лечения по сравнению с контрольным образцом до лечения является показателем эффективности схемы лечения. Необязательно, определение характеристик иммунного ответа может включать определение количественного показателя воспалительных моноцитов в образце органа или ткани. Необязательно, определение характеристик иммунного ответа может включать определение количественного показателя макрофагов в образце органа или ткани. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги.

Необязательно, определение характеристик иммунного ответа может включать определение количественного показателя CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клеток в образце органа или

5 ткани или определение количественного показателя дендритных клеток в образце органа или ткани. Кроме того и необязательно, определение характеристик иммунного ответа может включать определение количественного показателя CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клеток в образце органа или ткани, или определение количественного показателя CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в образце органа или ткани, или определение количественного показателя CD8<sup>+</sup>-Т-клеток в образце органа или ткани.

Необязательно, определение величины иммунного ответа может включать

10 определение количественного показателя NK клеток в образце органа или ткани. Кроме того и необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в контролльном и иммунном образцах, клеточных маркеров на любых одном или нескольких из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, 15 дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки. Необязательно, макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги.

20 Кроме того и необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в контролльном и иммунном образцах цитокинов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги,

25 CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги.

25 Необязательно, цитокины можно получать в результате сдвига состояния активации макрофагов. У макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Кроме того и необязательно, у макрофагов может происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

30 Необязательно, сравнение характеристик иммунного ответа может включать определение в контролльном и иммунном образцах, дифференциальной экспрессии генов, продуцируемых любыми одним или несколькими из следующих видов клеток, как они общеизвестны специалистам в данной области: воспалительные моноциты, макрофаги, CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки, дендритные клетки, CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-Т-клетки,

35 CD8<sup>+</sup>-Т-клетки или NK клетки. Макрофаги могут включать любой один или несколько видов из следующих: M1-подобные макрофаги или M2-подобные макрофаги.

Дифференциальная экспрессия генов может происходить в результате сдвига состояния активации макрофагов. У макрофагов может происходить сдвиг от M2-подобных макрофагов к M1-подобным макрофагам. Необязательно, у макрофагов может 40 происходить сдвиг от M1-подобных макрофагов к M2-подобным макрофагам.

Патоген вирус, используемый по настоящему документу, может представлять собой без ограничения: вирус гриппа, адено вирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, вирус оспы обезьяна, вирус простого герпеса (1 и 2), вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, коронавирусы, метапневмовирус человека, вирус Хендра, вирус Нипах, хантавирус, вирус Ласса, Т-лимфотропный вирус человека, вирус Коксаки, эховирус, энтеровирусы или риновирусы или любой вирус, патогенный в легких.

Бактериальный патогенный организм, используемый по настоящему документу,

может представлять собой без ограничения: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* или *Bordetella pertussis* или любую бактерию, патогенную в легких.

- 5 Патогенные грибы, используемые по настоящему документу, могут представлять собой без ограничения: *Aspergillus fumigatus*, вид *Blastomyces*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, вид *Fusarium*, *Histoplasma capsulatum*, вид *Paecilomyces*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Pneumocystis jiroveci*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium apiospermum*, вид *Rhizopus*, вид *Mucor*, вид 10 *Absidia*, вид *Cunninghamella*, *Scedosporium prolificans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma longibrachiatum*, вид *Trichosporon* или любой гриб, патогенный в легких.

В различных аспектах, варианты осуществления изобретения относятся к композициям, содержащим компоненты организмов, которые могут обуславливать инфекции желудочно-кишечного тракта так, что организмы можно охарактеризовать, 15 как патогенные организмы. Однако организм, который в определенных случаях является патогенным, не всегда может вызывать заболевание. Большинство животных в определенной степени колонизировано другими организмами, такими как бактерии, которые, как правило, существуют с симбиотическими или комменсальными связями с животным-хозяином. Таким образом, у здоровых животных находится множество 20 видов безвредных в норме бактерий, и, как правило, они локализованы на поверхности конкретных органов и тканей. Часто эти бактерии способствуют нормальному функционированию организма. Например, у людей можно в кишечнике найти симбиотических бактерий *Escherichia coli*, где они способствуют иммунитету и снижают риск инфекций более вирулентных патогенных организмов.

25 Как правило, безвредные бактерии, такие как *Escherichia coli*, могут обуславливать у здоровых индивидуумов инфекцию с результатами в диапазоне от умеренной до тяжелой инфекции и гибели. Является ли организм, такой как бактерия, патогенным (например, обуславливает инфекцию) или нет, в определенной степени зависит от таких факторов, как маршрут проникновения и доступ к конкретным клеткам-хозяевам, 30 тканям или органам; свойственная бактериям вирулентность; количество бактерий, находящихся в участке потенциальной инфекции; или состояние здоровья животного-хозяина. Таким образом, организмы, которые в нормальных условиях являются безвредными, могут становиться патогенными в благоприятствующих инфекции условиях, и даже вирулентным организмам для начала инфекции необходимы 35 определенные условия. Таким образом, те организмы, которые являются представителями нормальной флоры, когда они выходят за рамки их нормальной экологической роли в эндогенной флоре, могут являться патогенными организмами. Например, эндогенные виды могут обуславливать инфекцию за пределами их 40 экологической ниши в анатомически близких областях, посредством контактного распространения. Когда это происходит, и в контексте настоящего изобретения, эти в норме безвредные эндогенные организмы считают патогенными.

Известно, что конкретные организмы, такие как виды бактерий, вирусов, глистов и простейших, обуславливают инфекции в конкретных областях ЖКТ у здоровых по остальным параметрам индивидуумов. Примеры организмов, которые часто 45 обуславливают инфекции в конкретных областях ЖКТ, приведены ниже; следует понимать, что эти примеры не предназначены для ограничения и что специалист может легко определить и идентифицировать инфекционные или патогенные организмы, которые обуславливают инфекции или часто обуславливают инфекции в различных

областях ЖКТ у здоровых взрослых, например, на основе знаний о конкретных группах пациентов, как представлено в следующих публикациях: *Manual of Clinical Microbiology* 8th Edition, Patrick Murray, Ed., 2003, ASM Press American Society for Microbiology, Washington DC, USA; *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 5th Edition, G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, Eds., 2000, Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, USA, которые все включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Инфекции ротовой полости часто обуславливают следующие виды бактерий: *Prevotella melaninogenicus*, анаэробные стрептококки, *Streptococcus viridans*, виды *Actinomyces*, виды *Peptostreptococcus* или виды *Bacteroides* или другие оральные анаэробы; или патогенные вирусы: вирусы простого герпеса, Коксаки или Эпштейна-Барр.

Инфекции пищевода часто обуславливают следующие виды бактерий: виды *Actinomyces*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis* или виды *Streptococcus*; или патогенные вирусы: цитомегаловирус, вирусы простого герпеса или ветряной оспы.

Инфекции желудка часто обуславливают следующие виды бактерий: *Streptococcus pyogenes* или *Helicobacter pylori*; или патогенные вирусы: цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, Эпштейна-Барр, ротавирусы, норовирусы или аденонарусы.

Инфекции тонкой кишки часто обуславливают следующие виды бактерий: *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica* или *Shigella flexneri*; или патогенные вирусы: аденонарусы, астровирусы, калицивирусы, норовирусы, ротавирусы или цитомегаловирус.

Инфекции толстой кишки/прямой кишки часто обуславливают следующие виды бактерий: *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica* или *Shigella flexneri*; или патогенные вирусы: аденонарусы, астровирусы, калицивирусы, норовирусы, ротавирусы или цитомегаловирус.

Инфекции ануса часто обуславливают следующие виды бактерий: *Streptococcus pyogenes*, виды *Bacteroides*, виды *Fusobacterium*, анаэробные стрептококки, виды *Clostridium*, *Escherichia coli*, виды *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Treponema pallidum*; или патогенные вирусы: вирус простого герпеса.

Организмы, такие как бактерии, часто классифицируют фактически как совокупность сходных штаммов (которые, как правило, относится к группам с предполагаемым общим происхождением с определяемыми физиологическими но, как правило, не морфологическими различиями, и которые можно идентифицировать с использованием серологических способов в отношении бактериальных поверхностных антигенов).

Таким образом, каждый из видов бактерий (например, *Escherichia coli*) содержит множество штаммов (или серотипов), которые могут различаться по их способности обуславливать инфекцию или различаться по их способности обуславливать инфекцию в конкретном органе/участке. Определенные штаммы *Escherichia coli*, включая

40 энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC), энтеропатогенные *E. coli* (EPEC),

энтерогеморрагические *E. coli* (EHEC), продуцирующие шига-токсин *E. coli* (STEC),

энteroагрегативные *E. coli* (EAEC), энтероинвазивные *E. coli* (EIEC) и диффузно-адгезивные *E. coli* (DAEC), с большей вероятностью обуславливают желудочно-кишечные инфекции/диарею. В соответствии с настоящим изобретением для состава

45 для лечения гетерологичной микробной инфекции, такой как инфекция ЖКТ, например, связанная с IBD микробная инфекция можно выбирать один или несколько из штаммов ETEC, EPEC, EHEC, STEC, EAEC, EIEC или DAEC *E. coli* (т.е., штаммов, которые обуславливают инфекцию толстого кишечника). Например, для лечения инфекции

штаммом ETEC *E. coli* для получения антигенного состава можно использовать не являющийся ETEC штамм *E. coli*. Подобным образом, для формулирования антигенного состава для лечения инфекции штаммами EPEC, EHEC, STEC, EAEC, EIEC или DAEC *E. coli* можно соответственно использовать не являющиеся EPEC, EHEC, STEC, EAEC, 5 EIEC или DAEC штаммы *E. coli*.

Подобным образом, может существовать множество подтипов конкретных вирусов, глистов или простейших, которые ассоциированы с заболеванием в конкретной популяции и, таким образом, подлежат использованию в настоящем изобретении.

Композиции по изобретению содержат антигены организмов, которые патогенны

10 в конкретной области организма, такой как ЖКТ. Композиции могут содержать компоненты из целых организмов, целых клеток или целых вирионов или могут содержать экстракты или препараты из организмов, таких как экстракты клеточных стенок или клеточных мембран, или экзотоксины. Композиции также могут содержать один или несколько выделенных из этих организмов антигенов. Патогенные организмы 15 могут быть доступны коммерчески (например, в American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA), или могут представлять собой клинические изоляты, полученные у индивидуумов с инфекцией.

Композиции по изобретению, полученные из патогенных организмов, можно предоставить отдельно или в комбинации с другими соединениями (например,

20 молекулами нукleinовых кислот, низкомолекулярными соединениями, пептидами или аналогами пептидов) в присутствии липосом, адьюванта или любого фармацевтически приемлемого носителя в форме, подходящей для введения млекопитающим, например, людям. Как используют в настоящем документе "фармацевтически приемлемый носитель" или "эксципиент" включают любой и все растворители, диспергирующие 25 среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие всасывание средства и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель может являться подходящим для любой подходящей формы введения, включая подкожное, интрадермальное, внутривенное, парентеральное, интраперitoneальное, внутримышечное, сублингвальное, ингаляционное или 30 пероральное введение. Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для полученных для немедленного приема препаратов стерильных инъецируемых растворов или дисперсий. Применение таких носителей и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда любой общепринятый 35 носитель или средство несовместимо с активным соединением (например, конкретными бактериями, бактериальными антигенами или их композициями по изобретению) их использование в фармацевтических композициях по изобретению предусмотрено. Также в композиции можно вводить вспомогательные активные соединения.

Хорошо известные в данной области способы получения составов находятся,

40 например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences" (20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Mack Publishing Company, Easton, PA. Например, составы для парентерального введения могут содержать эксципиенты, стерильную воду или солевой раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрогенизованные нафталены. Для контроля высвобождения соединений можно 45 использовать биосовместимый, биоразлагаемый лактидный полимер, сополимер лактида с гликолидом или сополимеры полиоксистилена-полиоксипропилена. Другие потенциально пригодные системы парентеральной доставки включают частицы сополимера этилена-винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные

системы и липосомы. Составы для ингаляции могут содержать эксципиенты, например, лактозу или могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, простой полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, или могут представлять собой масляные растворы для введения в форме назальных капель или 5 в виде геля. В случае терапевтических или профилактических композиций составы можно вводить индивидууму в количестве, эффективном для профилактики, остановки или замедления прогрессирования микробной инфекции.

"Эффективное количество" патогенных видов или их антигенов по изобретению включает терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное 10 количество. "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения необходимого терапевтического результата, такого как уменьшение или устранение симптомов микробной инфекции. Терапевтически эффективное количество патогенных видов или их антигена(ов) может варьироваться в зависимости от таких факторов, как 15 болезненное состояние, возраст, пол и масса индивидуума и способности соединения вызывать у индивидуума необходимый ответ. Для обеспечения оптимального терапевтического ответа схемы лечения можно корректировать. Терапевтически эффективное количество также может представлять собой количество, при котором любое токсическое или вредоносное действие патогенных видов или их антигенов 20 перевешивается терапевтически положительным воздействием. "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения необходимого профилактического результата, такого как предотвращение микробной инфекции. Как правило, профилактическую дозу используют у индивидуумов до или на ранней стадии микробной 25 инфекции так, что профилактически эффективное количество может быть меньшим чем терапевтически эффективное количество.

В случае введения посредством подкожной или интрадермальной инъекции иллюстративный диапазон для терапевтически или профилактически эффективных количеств одного или нескольких патогенных видов бактерий может составлять 30 приблизительно от 1 миллиона до 100000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 100 миллионов до 7000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 500 миллионов до 6000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 1000 миллионов до 5000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 2000 миллионов до 4000 миллионов организмов на мл, или любое число 35 в пределах этих диапазонов. Общая концентрация бактерий на мл может находиться в диапазоне от 1 миллиона до 100000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 50 миллион до 7000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 100 миллионов до 6000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 500 миллионов до 5000 миллионов организмов на мл, или может составлять от 1000 40 миллионов до 4000 миллионов организмов на мл, или любое число в пределах этих диапазонов. Диапазон терапевтически или профилактически эффективных количеств антигенов патогенных видов бактерий может составлять любое число из 0,1 нМ - 0,1 М, 0,1 нМ - 0,05 М, 0,05 нМ - 15 мкМ или 0,01 нМ - 10 мкМ.

Следует отметить, что концентрации и диапазоны дозировок могут варьироваться в 45 зависимости от тяжести патологического состояния, подлежащего облегчению, или могут варьироваться в зависимости от иммунного ответа индивидуума. Как правило, целью является достижение адекватного иммунного ответа. Для введения посредством подкожной или интрадермальной инфекции уровень иммунного ответа можно

определять, например, по размеру замедленной местной кожной иммунной реакции в участке инъекции (например, диаметром от 6,35 мм до 10,16 см). Доза, необходимая для достижения надлежащего иммунного ответа может варьировать в зависимости от индивидуума (и его иммунной системы) и необходимого ответа. Также можно

5 использовать стандартизированные дозы.

В случае подкожного или интрадермального введения, если целью использования бактериальной композиции является достижение местной кожной реакции 5,08 см, суммарная доза может находиться в диапазоне, например, от 2 миллионов бактерий (например, 0,001 мл композиции с концентрацией 2000 миллионов организмов на мл)

10 до более 20000 миллионов бактерий (например, 1 мл антигенной композиции с концентрацией 20000 миллионов организмов на мл). Также можно рассматривать концентрации в композиции отдельных видов бактерий или их антигенов. Например, если концентрация одного конкретного вида патогенных бактерий, размер клеток этого вида или его антигенная нагрузка являются намного большими, чем у других патогенных

15 видов бактерий в антигенной композиции, тогда местная кожная иммунная реакция индивидуума с большой вероятностью может происходить вследствие ответа на этот конкретный вид бактерий. В определенных вариантах осуществления иммунная система индивидуума может более сильно отвечать на один из видов бактерий в композиции, чем на другой, например, в зависимости от предыстории воздействия инфекции

20 конкретными видами так, что, таким образом, для этого индивидуума дозировку или композицию можно корректировать.

Для каждого конкретного индивидуума временной режим и дозы лечебных средств с течением времени можно корректировать (например, временной режим может быть ежедневным, через сутки, раз в неделю, раз в месяц) в соответствии с необходимостью

25 для индивидуума и профессионального решения лица, осуществляющего введение или контроль за введением композиций. Например, в случае подкожного или интрадермального введения композиции можно вводить каждые вторые сутки.

Начальную дозу приблизительно 0,05 мл можно вводить подкожно с последующими 30 увеличениями по 0,01-0,02 мл каждые вторые сутки до достижения адекватной кожной реакции в участке введения (например, замедленной реакции с видимым покраснением в участке введения с диаметром от 2,54 см до 5,08 см). После достижения этого адекватного иммунного ответа это дозирование продолжают в качестве поддерживающей дозы. Поддерживающую дозу периодически можно корректировать для достижения желаемой видимой кожной реакции (воспаления) в участке введения.

35 Дозирование можно осуществлять для длительность действия дозы, например, по меньшей мере 2 недели, 2 месяца, 6 месяцев, 1, 2, 3, 4 или 5 года или дольше.

В определенных вариантах осуществления изобретение может включать антигенные композиции, вводимые в одну или несколько эпителиальных тканей посредством неэнтерального маршрута. Например: в кожу посредством интрадермальной или 40 подкожной инъекций; в эпителий легких посредством ингаляции. Таким образом, в определенных вариантах осуществления антигенные композиции по изобретению вводят так, чтобы вызвать иммунный ответ в ткани, не являющейся энтеральной тканью, такой как эпителиальная ткань. В определенных вариантах осуществления один или 45 несколько неэнтеральных маршрутов введения можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными маршрутами введения, такими как внутримышечное или внутривенное введение.

В различных аспектах изобретения антигенные композиции, которые вводят пациенту, можно охарактеризовать, как обладающие антигенной сигнатурой, т.е., комбинацией

антигенов или эпитопов, которые в достаточной степени специфичны, чтобы антигенная композиция могла вызывать иммунный ответ, который специфичен для конкретного патогенного организма, такой как адаптивный иммунный ответ.

Количество активного соединения в композициях по изобретению (например, видов 5 бактерий, вирусов, простейших или гельминтов или их антигенов) может варьировать в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса индивидуума. Для обеспечения оптимального терапевтического ответа схемы лечения можно корректировать. Например, можно вводить одноразовую болюсную дозу, можно вводить несколько дробных доз в течение определенного времени или дозу можно 10 пропорционально снижать или увеличивать в зависимости от требований терапевтических условий. Предпочтительным может являться формулирование парентеральных композиций в стандартной лекарственной форме для простоты введения и постоянства дозы.

В случае антигенных составов можно предоставлять иммуногенно эффективное 15 количество соединения или композиции по изобретению, отдельно или в комбинации с другими соединениями, с иммунологическим адьювантом. Для увеличения иммуногенности соединение также можно связывать с молекулой носителя, такой как бычий сывороточный альбумин или гемоцианин морского блюдца. Антигенная композиция представляет собой композицию, которая содержит продукты, которые 20 вызывают необходимый иммунный ответ. Антигенной композицией можно отбирать, активировать или наращивать: В-, Т-клетки памяти, нейтрофилы, моноциты или макрофаги иммунной системы, например, для снижения или устранения симптомов микробной инфекции. В определенных вариантах осуществления конкретные патогенные микроорганизм, вирус, вирусные антигены, бактерии, бактериальные антигены или их 25 композиции по изобретению способны к вызову необходимого иммунного ответа в отсутствие любого другого средства, и, таким образом, их можно считать антигенной композицией. В определенных вариантах осуществления антигенная композиция содержит подходящий носитель, такой как адьювант, который представляет собой средство, которое действует неспецифически с усилением иммунного ответа на 30 специфический антиген или на группу антигенов, обеспечивая снижение количества антигена в любой конкретной дозе или снижение частоты дозирования, необходимой для получения необходимого иммунного ответа. Бактериальная антигенная композиция может содержать живые или мертвые бактерии, способные к индукции иммунного ответа против антигенных детерминант, в норме ассоциированных с бактериями. В 35 определенных вариантах осуществления антигенная композиция может содержать живые бактерии, которые являются менее вирулентными штаммами (аттенуированными) и, таким образом, обуславливают менее тяжелую инфекцию. В определенных вариантах осуществления антигенная композиция может содержать живые, аттенуированные или мертвые вирусы, способные к индукции иммунного ответа против антигенных 40 детерминант, в норме ассоциированных с вирусом.

Антигенную композицию, содержащую убитые организмы для введения посредством инъекции, можно получать указанным далее способом. Организмы можно выращивать в подходящей среде и промывать физиологическим раствором. Затем бактерии можно центрифугировать, ресуспенсировать в солевом растворе и убивать нагреванием. 45 Суспензии можно стандартизовать посредством прямого подсчета под микроскопом, смешивать в требуемых количествах и хранить в подходящих контейнерах, которые одобренным способом можно тестировать на безопасность, срок хранения и стерильность. В дополнение к организму и/или его антигенам, препарат убитого

организма, подходящий для введения людям, может содержать консервант фенола (например, 0,4%) и/или хлорид натрия (например, порядка 0,9%). Композиция также может содержать, например, следовые количества сердечно-мозгового экстракта (бычьего), пептонов, дрожжевого экстракта, агара, овечьей крови, декстрозы, фосфата натрия и/или других компонентов среды.

5 В определенных вариантах осуществления антигенную композицию можно использовать в качестве аэрозоля для ингаляции.

Как правило, композиции по изобретению следует использовать, не вызывая значительной токсичности. Токсичность соединений по изобретению можно определять 10 стандартными способами, например, тестируя в культурах клеток или на экспериментальных животных и определяя терапевтический индекс, например, соотношение между LD<sub>50</sub> (дозой, летальной для 50% популяции) и LD<sub>100</sub> (дозой, летальной для 100% популяции).

15 В определенных вариантах осуществления для формулирования антигенных композиций по изобретению можно использовать бактерии, которые являются представителями эндогенной флоры в конкретной области ЖКТ. В строках таблицы 1 перечислен ряд видов бактерий вместе с биологическими областями, в которых каждый вид может формировать часть эндогенной флоры. Например, виды *Abiotrophia*, как правило, являются представителями эндогенной флоры ротовой полости.

20 Таблица 1: Нормальная бактериальная флора человека (эндогенные патогенные бактериальные организмы человека)

25	Виды бактерий	Ротовая полость	Желудок	Двенадцатиперстная кишка/Тонкая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
	KOE/мл	10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>11</sup>
	Виды <i>Abiotrophia</i>	+				
30	<i>Achleplasma laidlawii</i>	+				
	<i>Acidaminococcus fermentans</i>	+		+	+	+
35	Виды <i>Acinetobacter</i>	+		+	+	+

	Виды <i>Actinobacillus</i>	+			
5	Виды <i>Actinobaculum</i>	+	+	+	+
	Виды <i>Actinomyces</i>	+	+	+	+
10	Виды <i>Aeromonas</i>		+	+	+
	<i>Anaerorhabdus furcosus</i>			+	+
	<i>Anaerococcus hydrogenalis</i>			+	+
15	<i>Anaerococcus lactolyticus</i>			+	+
	<i>Anaerococcus prevotii</i>			+	+
20	Виды <i>Atopobium</i>	+	+	+	+
	Виды <i>Bacillus</i>			+	+
	<i>Bacteroides caccae</i>			+	+
25	<i>Bacteroides distasonis</i>			+	+
	<i>Bacteroides eggerthii</i>			+	+
30	<i>Bacteroides fragilis</i>			+	+
	<i>Bacteroides merdae</i>			+	+
	<i>Bacteroides ovatus</i>			+	+
35	<i>Bacteroides splanchnicus</i>			+	+
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>			+	+
40	<i>Bacteroides vulgatus</i>			+	+
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>		+	+	+
45	<i>Bifidobacterium</i>		+	+	+

	<i>bifidum</i>				
5	<i>Bifidobacterium breve</i>		+	+	+
	<i>Bifidobacterium catenulatum</i>		+	+	+
10	<i>Bifidobacterium dentium</i>	+	+	+	+
	<i>Bifidobacterium longum</i>		+	+	+
15	<i>Bilophila wadsworthia</i>	+	+	+	+
	<i>Burkholderia cepacia</i>		+	+	+
20	<i>Butyrivibrio fibrisolvens</i>		+	+	+
	<i>Campylobacter concisus</i>		+	+	+
25	<i>Campylobacter curvus</i>		+	+	+
	<i>Campylobacter gracilis</i>		+	+	+
30	<i>Campylobacter jejuni</i>		+	+	+
	<i>Campylobacter rectus</i>		+	+	+
35	<i>Campylobacter showae</i>	+	+	+	+
	<i>Campylobacter sputorum</i>	+			
40	<i>Capnocytophaga granulosum</i>	+			
45	<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	+			

	<i>Campylobacter haemolytica</i>	+			
5	<i>Capnocytophaga ochracea</i>	+	+	+	+
	<i>Capnocytophaga sputigena</i>	+			
10	<i>Cardiobacterium hominis</i>	+			
	виды <i>Cedecea</i>				+
15	<i>Centipeda periodontii</i>	+			
	<i>Citrobacter freundii</i>		+	+	+
	<i>Citrobacter koseri</i>		+	+	+
20	виды <i>Clostridium</i>		+	+	+
	<i>Corynebacterium accolens</i>	+			
25	<i>Corynebacterium afermentans</i>	+			
	<i>Desulfomonas pigra</i>		+	+	+
30	Виды <i>Dysgonomonas</i>		+	+	+
	<i>Eikenella corrodens</i>	+	+	+	+
35	<i>Enterobacter aerogenes</i>		+	+	+
	<i>Enterobacter cloacae</i>		+	+	+
	<i>Enterobacter gergoviae</i>		+	+	+
40	<i>Enterobacter sakazakii</i>		+	+	+
45	<i>Enterobacter taylorae</i>		+	+	+

	Виды <i>Enterococcus</i>		+	+	+
5	<i>Escherichia coli</i>		+	+	+
	<i>Escherichia fergusonii</i>		+	+	+
10	<i>Escherichia hermannii</i>		+	+	+
	<i>Escherichia vulneris</i>		+	+	+
15	Виды <i>Eubacterium</i>	+	+	+	+
	<i>Ewingella americana</i>	+			
	<i>Finegoldia magnus</i>		+	+	+
20	<i>Fusobacterium alocis</i>	+			
	<i>Fusobacterium gonidiaformans</i>		+	+	+
25	<i>Fusobacterium mortiferum</i>		+	+	+
	<i>Fusobacterium naviforme</i>		+	+	+
30	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	+	+	+	+
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	+			+
35	<i>Fusobacterium sulci</i>	+			
	<i>Fusobacterium russii</i>		+	+	+
40	<i>Fusobacterium varium</i>		+	+	+
	<i>Gardnerella vaginalis</i>		+	+	+
45	<i>Gemella</i>	+			

	<i>haemolysans</i>				
5	<i>Gemella morbillorum</i>	+	+	+	+
	Виды <i>Globicatella</i>	+			+
10	Виды <i>Granulicatella</i>	+			
	Виды <i>Haemophilus</i>	+			
	<i>Hafnia alvei</i>		+	+	+
	<i>Helcococcus kunzii</i>				
15	Виды <i>Helicobacter</i>		+	+	+
	Виды <i>Kingella</i>	+			
	Виды <i>Klebsiella</i>	+	+	+	+
20	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	+	+	+	+
	<i>Lactobacillus breve</i>	+			
	<i>Lactobacillus casei</i>	+			
25	<i>Lactobacillus fermentum</i>	+	+	+	+
	<i>Lactobacillus reuteri</i>		+	+	+
	<i>Lactobacillus salivarius</i>	+	+	+	+
30	<i>Leclercia adecarboxylata</i>		+	+	+
	Виды <i>Leminorella</i>		+	+	+
35	<i>Leptotrichia buccalis</i>	+			
	<i>Megasphaera elsdenii</i>		+	+	+
40	<i>Micrococcus luteus</i>	+			
	<i>Micrococcus lylae</i>	+			
45	<i>Micromonas micros</i>	+			

	<i>Mitsuokella multiacidus</i>		+	+	+
5	<i>Mobiluncus curisii</i>		+	+	+
	<i>Mobiluncus mulieris</i>		+	+	+
10	<i>Moellerella wisconsensis</i>		+	+	+
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	+			
15	другие виды <i>Moraxella</i>	+			
	<i>Morganella morganii</i>		+	+	+
20	<i>Mycoplasma buccale</i>	+			
	<i>Mycoplasma fermentans</i>	+			
25	<i>Mycoplasma hominis</i>	+			
	<i>Mycoplasma lipophilum</i>	+			
30	<i>Mycoplasma orale</i>	+			
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+			
35	<i>Mycoplasma salivarium</i>	+			
	<i>Pantoea agglomerans</i>		+	+	+
40	<i>Pasteurella multocida</i>	+			
	Виды <i>Pediococcus</i>	+			+
45	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>		+	+	+

	<i>Peptostreptococcus anaerobus</i>	+		+		+
5	<i>Peptostreptococcus productus</i>			+	+	+
	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	+		+	+	+
10	<i>Porphyromonas catoniae</i>	+		+		
	<i>Porphyromonas endodontalis</i>	+		+		
15	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	+		+		
	<i>Prevotella buccae</i>	+		+		
	<i>Prevotella buccalis</i>	+		+		
20	<i>Prevotella corporis</i>	+		+		
	<i>Prevotella dentalis</i>	+		+		
	<i>Prevotella denticola</i>	+		+		
25	<i>Prevotella enoeca</i>	+		+		
	<i>Prevotella heparinolytica</i>	+		+		
30	<i>Prevotella intermedia</i>	+		+		
	<i>Prevotella loescheii</i>	+		+		
	<i>Prevotella melaninogenica</i>	+		+		
35	<i>Prevotella nigrescens</i>	+		+		
	<i>Prevotella oralis</i>	+		+		
	<i>Prevotella oris</i>	+		+		
40	<i>Prevotella oulorum</i>	+		+		
	<i>Prevotella tannerae</i>	+		+		

	<i>Prevotella veroralis</i>	+		+		
5	<i>Prevotella zoogeoformans</i>	+		+		
	<i>Propionibacterium propionicum</i>	+				
	<i>Proteus mirabilis</i>				+	+
10	<i>Proteus penneri</i>				+	+
	<i>Proteus vulgaris</i>				+	+
	<i>Providencia rettgeri</i>				+	+
15	<i>Providencia stuartii</i>		+		+	+
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		+		+	+
20	<i>Retortamonas intestinalis</i>		+		+	+
	<i>Rothia dentocariosa</i>	+				
25	<i>Rothia mucilaginosa</i>	+				
	<i>Ruminococcus productus</i>		+		+	+
30	Виды <i>Selenomonas</i>	+				
	<i>Serratia liquefaciens</i>				+	+
35	<i>Serratia marcescens</i>				+	+
	<i>Serratia odorifera</i>				+	+
40	<i>Staphylococcus aureus</i>	+				
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+				
45	<i>Streptococcus agalactiae</i>		+		+	+

	<i>Streptococcus anginosus</i>	+		+		+
5	<i>Streptococcus bovis</i>			+	+	+
	<i>Streptococcus constellatus</i>	+		+	+	+
10	<i>Streptococcus criceti</i>	+				
	<i>Streptococcus crista</i>	+				
15	<i>Streptococcus equisimilis</i>	+				
	<i>Streptococcus gordonii</i>	+				
20	<i>Streptococcus intermedius</i>	+			+	+
	<i>Streptococcus mitis</i>	+	+			
25	<i>Streptococcus mutans</i>	+				
	<i>Streptococcus oralis</i>	+				
30	<i>Streptococcus parasanguis</i>	+				
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+			
35	<i>Streptococcus salivarius</i>	+	+			
	<i>Streptococcus sanguis</i>	+	+			
40	<i>Streptococcus sobrinus</i>	+				
	<i>Streptococcus vestibularis</i>	+				
45	Стрептококки	+				+

групп С и G					
<i>Succinivibrio dextrinosolvens</i>			+	+	+
5 Виды <i>Sutterella</i>	+			+	+
<i>Suttonella indologenes</i>	+				
10 <i>Tissierella praeacuta</i>			+	+	+
<i>Treponema denticola</i>	+				
15 <i>Treponema maltophilum</i>	+				
<i>Treponema socranskii</i>	+				
20 <i>Treponema vincentii</i>	+				
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	+				
25 Виды <i>Veillonella</i>	+		+	+	+

Эндогенная микрофлора, такая как бактерии, имеет доступ к тканям для осуществления патогенного процесса посредством контактного распространения или бактериемического распространения. В благоприятствующих условиях все эндогенные организмы могут становиться патогенными и приобретать способность к местной инвазии и распространяться посредством контактного распространения в близлежащие ткани и органы. Следует понимать, что эндогенная бактериальная флора кожи, ротовой полости и толстой кишки также является видами, которые также способны к бактериемическому распространению. Таким образом, бактерии, являющиеся представителями эндогенной флоры конкретного домена, могут обуславливать инфекцию тканей или органов, в которые эти бактерии могут распространяться. Таким образом, один из аспектов изобретения включает использование эндогенных патогенных микроорганизмов для лечения микробной инфекции с симптомами, локализованными в области ЖКТ, где могут распространяться эндогенные бактерии, обуславливая инфекцию. В столбцах таблицы 2 перечислены домены эндогенной флоры. В строках таблицы 2 перечислены области ЖКТ в которых может происходить микробная инфекция. Таким образом, один из аспектов изобретения включает использование эндогенных патогенных микроорганизмов для формулирования антигенной композиции или выбора существующих составов с патогенными организмами для лечения микробной инфекции, происходящей в области ЖКТ, в которой могут распространяться патогенные организмы, обуславливая инфекцию. Таким образом, в альтернативных вариантах осуществления микробную инфекцию, которая симптоматична для областей,

перечисленных в первом столбце таблицы 2, можно лечить антигенными композициями, содержащими антигенные детерминанты, которые специфичны для патогенных микроорганизмов, являющихся представителями эндогенной флоры одного или нескольких доменов эндогенной флоры, перечисленных в первом столбце таблицы 2 и 5 указанных с использованием X или пометки в соответствующей строке.

**Таблица 2: Патогенность эндогенной флоры для тканей/органов**

Участок ткани/органа	Ротовая полость	Желудок	Двенадцатиперстная кишка/Тонкая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Ротовая полость	x				
Миндалина	x				
Носоглотка/синус	x				
Пищевод		x			
Желудок		x			
Тонкая кишка			x	x	
Толстая кишка/прямая кишка					x
Анус					x

25 В соответствии с объединенной информацией из таблиц 1 и 2 микробную инфекцию, манифестирующую в конкретной области ЖКТ, указанной в столбце 1 таблицы 2, можно лечить антигенными композициями, содержащими антигенные детерминанты соответствующих видов бактерий из таблицы 1 так, что заголовки столбцов в таблице 2 фактически замещаются видами бактерий из таблицы 1.

30 В определенных вариантах осуществления патогенные организмы для применения по изобретению могут представлять собой экзогенные бактериальные патогенные организмы. Например, организмы, перечисленные в таблице 3, можно использовать в качестве патогенных микроорганизмов для формулирования антигенных композиций, или антигенные композиции с этими патогенными организмами можно выбирать, для 35 использования при лечении микробной инфекции, происходящей в области ЖКТ, указанной с соответствующим организмом в таблице 3. В определенных вариантах осуществления антигенные детерминанты эндогенных и экзогенных видов бактерий, направленных к конкретным ткани или органу, можно использовать в комбинации. Например, для лечения микробной инфекции, происходящей в толстой кишке, можно 40 использовать антигенную композицию, получаемую из Clostridium difficile или специфичную для нее.

Таблица 3: Экзогенные патогенные бактериальные организмы человека и их участки инфекции в ЖКТ

Виды бактерий	Область ЖКТ
Виды <i>Aerobacter</i>	тонкая кишка, толстая кишка,
<i>Bacillus anthracis</i>	ротовая полость, тонкая кишка, толстая кишка, гематологическая
<i>Bacillus cereus</i>	толстая кишка,
другие виды <i>Bacillus</i>	толстая кишка, желудок, тонкая кишка
Виды <i>Brucella</i>	тонкая кишка, толстая кишка
<i>Campylobacter coli</i>	тонкая кишка, толстая кишка
<i>Campylobacter jejuni</i>	толстая кишка
<i>Campylobacter sputorum</i>	тонкая кишка, толстая кишка
<i>Clostridium bif fermentans</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок
<i>Clostridium botulinum</i>	толстая кишка, тонкая кишка
<i>Clostridium difficile</i>	толстая кишка
<i>Clostridium indolis</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок,
<i>Clostridium mangenolii</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок
<i>Clostridium perfringens</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок
<i>Clostridium sordellii</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок
<i>Clostridium sporogenes</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок
<i>Clostridium subterminale</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок

30

35

40

45

	<i>Edwardsiella tarda</i>	тонкая кишка, толстая кишка
5	<i>Francisella tularensis</i>	тонкая кишка
	<i>Helicobacter pylori</i>	желудок
	Виды <i>Leptospirosis</i>	ротовая полость
	<i>Listeria monocytogenes</i>	тонкая кишка, толстая кишка
10	<i>Mycobacterium bovis</i>	толстая кишка, тонкая кишка
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	тонкая кишка, толстая кишка
	Виды <i>Pediococcus</i>	толстая кишка
15	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	тонкая кишка, толстая кишка
	<i>Rickettsia rickettsiae</i>	тонкая кишка
	Виды <i>Salmonella</i>	желудок, тонкая кишка, толстая кишка
	<i>Shigella boydii</i>	толстая кишка
20	<i>Shigella dysenteriae</i>	толстая кишка
	<i>Shigella flexneri</i>	толстая кишка
	<i>Shigella sonnei</i>	толстая кишка
	другие виды <i>Spirillum</i>	толстая кишка
25	<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	тонкая кишка
	<i>Treponema pallidum</i>	ротовая полость, анус
30	<i>Tropheryma whipplei</i>	тонкая кишка, толстая кишка
	<i>Vibrio cholerae</i>	толстая кишка, тонкая кишка
	<i>Vibrio fluvialis</i>	тонкая кишка, толстая кишка
	<i>Vibrio furnissii</i>	тонкая кишка, толстая кишка
35	<i>Vibrio hollisae</i>	тонкая кишка, толстая кишка
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	толстая кишка, тонкая кишка
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	тонкая кишка, толстая кишка
40	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	тонкая кишка, толстая кишка

В определенных вариантах осуществления патогенные организмы для применения по изобретению могут представлять собой патогенные вирусы. В таблице 4 приведен иллюстративный список патогенных вирусов вместе с участками в тканях и органах для которых каждый из этих видов вирусов согласно имеющейся информации является патогенным организмом. Таким образом, один из аспектов изобретения включает использование иммуногенных композиций, которые специфичны для указываемых вирусов, для лечения патологии, ассоциированной с гетерологичной инфекцией, происходящей в области ЖКТ, которая указана рядом с названием вируса в таблице

4.

**Таблица 4: Патогенные вирусные организмы человека и их участки инфекции**

<b>Вирус</b>	<b>Область ЖКТ</b>
5 Вирус простого герпеса (1 и 2)	прямая кишка, анус
Цитомегаловирус	тонкая кишка, толстая кишка/прямая кишка
Вирус Эпштейна-Барр	ротовая полость
10 Аденовирусы	ротовая полость, тонкая кишка, толстая кишка
Вирус папилломы человека	анус, ротовая полость
Ортореовирусы	тонкая кишка, толстая кишка, ротовая полость
Кольтивирусы	ротовая полость
15 Ротавирусы	тонкая кишка, толстая кишка
Альфавирусы	тонкая кишка, толстая кишка,
Коронавирусы	ротовая полость, тонкая кишка, толстая кишка
20 Торовирусы	тонкая кишка, толстая кишка
Вирусы парагриппа	ротовая полость
Респираторно-синцитиальный вирус	ротовая полость
Метапневмовирус человека	ротовая полость, тонкая кишка, толстая кишка
25 Вирус везикулярного стоматита	ротовая полость, тонкая кишка, толстая кишка
Вирус бешенства	ротовая полость
Вирус гриппа	ротовая полость
Хантавирусы	ротовая полость
30 Вирус Мачупо	тонкая кишка, толстая кишка
Вирус Джунин	тонкая кишка, толстая кишка
Полиовирусы	тонкая кишка, толстая кишка
35 Вирусы Коксаки	тонкая кишка, толстая кишка
Эховирусы	ротовая полость, тонкая кишка, толстая кишка
Вирус гепатита А	тонкая кишка, толстая кишка
40 Риновирусы	ротовая полость
Норовирусы и другие калицивирусы	тонкая кишка, толстая кишка
Астровирусы	тонкая кишка, толстая кишка
Пикобирнавирусы	тонкая кишка, толстая кишка
45 Вирус гепатита Е	тонкая кишка, толстая кишка

Обобщенная информация из таблиц 1-4 обеспечивает широкое определение патогенных организмов, которые можно использовать в составе антигенных композиций по изобретению, вместе с определением области ЖКТ, в которой эти организмы

патогенны, и, таким образом, обеспечивает определение области ЖКТ в которой происходит инфекция, которую можно лечить антигенным противомикробным составом по изобретению. Патогенные организмы можно выбирать из эндогенных патогенных организмов или экзогенных патогенных организмов.

- 5 В определенных вариантах осуществления патогенный организм, выбранный для применения в антигенных композициях по изобретению, может представлять собой организм, который часто обуславливает острую инфекцию в области ЖКТ, в которой происходит микробная инфекция, подлежащая лечению. В таблице 5 указаны бактериальные и вирусные патогенные организмы этого разряда вместе с областью
- 10 ЖКТ, в которой они часто обуславливают инфекцию. Таким образом, в выбранных вариантах осуществления микробную инфекцию, такую как связанная с IBD инфекция, происходящую в области ЖКТ, указанной в первом столбце таблицы 5, можно лечить антигенной композицией, содержащей антигенные детерминанты одного или нескольких патогенных организмов, перечисленных во втором столбце таблицы 5.

15

<b>Таблица 5: Частые причины острой инфекции (бактерии и вирусы) для выбранных областей ЖКТ</b>	
Выбранные области ЖКТ	частые бактериальные или вирусные патогенные организмы
Ротовая полость	Prevotella melaninogenicus, анаэробные стрептококки, <i>Streptococcus viridans</i> , виды <i>Actinomyces</i> , виды <i>Peptostreptococcus</i> , виды <i>Bacteroides</i> и другие оральные анаэробы
	вирус простого герпеса, вирусы Коксаки, Эпштейна-Барр
Желудок	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
	цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, Эпштейна-Барр,

30

35

40

45

	ротавирусы, норовирусы, аденоовириусы
5	Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri
	аденоовириусы, астровирусы, калицивириусы, норовирусы, ротавирусы, цитомегаловирус
10	Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri
	аденоовириусы, астровирусы, калицивириусы, норовирусы, ротавирусы, цитомегаловирус
15	Streptococcus pyogenes, виды Bacteroides, виды Fusobacterium, анаэробные стрептококки, виды Clostridium, E. coli, виды Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Treponema pallidum
20	вирус простого герпеса

Конкретные организмы, которые часто обуславливают инфекцию в конкретной области ЖКТ, в зависимости от географического положения могут варьировать. Таким образом, таблица 5 не является исчерпывающим списком характерных для всех географических положений и групп населения патогенных организмов. Следует понимать, что клинический микробиолог, специализирующийся в данной области, может определить частые в конкретных географической области или группе населения в конкретной области ЖКТ патогенные виды по изобретению.

Люди являются хозяевами широкого диапазона желудочно-кишечных паразитов, включая различных простейших и гельминтов, которые для целей настоящего изобретения составляют патогенные организмы ЖКТ (Schafer, T.W., Skopic, A. Parasites of the small intestine. Curr Gastroenterol Reports 2006; 8:312-20; Jernigan, J., Guerrant, R.L., Pearson, R.D. Parasitic infections of the small intestine. Gut 1994; 35:289-93; Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 8th ed. 2006; Garcia, L.S. Diagnostic medical parasitology. 5th ed. 2007). Таким образом, композиции по изобретению могут содержать антигенные компоненты различных простейших, включая, например: Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Cryptosporidium hominis, Isospora belli, виры Sarcocystis, организмы подобные Coccidian (виды Cyclospord), Enterocytozoon bieneusi, Entamoeba histolytica, Entamoeba dispar, Entamoeba coli, Entamoeba hartmanni, Endolimax nana, Iodamoeba bütschlii, Dientameoba fragilis, Blastocystis hominis, Cyclospora cayetanensis, Microsporidia, Trypanosoma cruzi, Chilomastix mesnili, Pentatrichomonas hominis, Balantidium coli. Подобным образом, композиции по изобретению могут содержать антигенные компоненты различных гельминтов, включая, например: цестод (ленточных червей), Taenia saginata, Taenia solium, виды Diphyllobothrium, Hymenolepis nana, Hymenolepis diminuta, Dipylidium caninum, нематод (круглых червей), Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercoralis, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, Ancylostoma caninum, Tichuris trichiura, Capillaria philippinensis, виды Trichostrongylus, виды Trichinella, Necator americanus, Anisakis и родственные виды, Angiostrongylus costaricensis, Enterobius vermicularis, трематод (сосальщиков), Fasciolopsis

buski, виды *Heterophyes*, виды *Echinostoma*, *Clonorchis sinensis*, виды *Opisthorchis*, виды *Fasciola*, *Metagonimus yokogawai*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma intercalatum*, виды *Echinostoma* и виды *Paragonimus*.

В соответствии с указанным выше, различные аспекты изобретения могут включать

- 5 лечение микробной инфекции, такой как микробная инфекция ЖКТ, или связанная с IBD микробная инфекция, составами патогенных организмов, выбранных из группы, состоящей из: *Acidaminococcus fermentans*; видов *Acinetobacter*; видов *Actinobaculum*; видов *Actinomyces*; видов *Aeromonas*; *Anaerorhabdus furcosus*; *Anaerococcus hydrogenalis*; *Anaerococcus lactolyticus*; *Anaerococcus prevotii*; видов *Atopobium*; видов *Bacillus*; *Bacteroides caccae*; *Bacteroides distasonis*; *Bacteroides eggerthii*; *Bacteroides fragilis*; *Bacteroides merdae*; *Bacteroides ovatus*; *Bacteroides splanchnicus*; *Bacteroides thetaiotaomicron*; *Bacteroides vulgatus*; *Bifidobacterium adolescentis*; *Bifidobacterium bifidum*; *Bifidobacterium breve*; *Bifidobacterium catenulatum*; *Bifidobacterium dentium*; *Bifidobacterium longum*; *Bilophila wadsworthia*; *Burkholderia cepacia*; *Butyrivibrio fibrisolvens*; *Campylobacter concisus*; *Campylobacter curvus*;
- 10 15 *Campylobacter gracilis*; *Campylobacter jejuni*; *Campylobacter rectus*; *Campylobacter showae*; *Capnocytophaga ochracea*; видов *Cedecea*; *Citrobacter freundii*; *Citrobacter koseri*; видов *Clostridium*; *Desulfomonas pigra*; видов *Dysgonomonas*; *Eikenella corrodens*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter cloacae*; *Enterobacter gergoviae*; *Enterobacter sakazakii*; *Enterobacter taylorae*; видов *Enterococcus*; *Escherichia coli*; *Escherichia fergusonii*; *Escherichia hermannii*;
- 20 25 *Escherichia vulneris*; видов *Eubacterium*; *Finegoldia magnus*; *Fusobacterium gondiiformans*; *Fusobacterium mortiferum*; *Fusobacterium naviforme*; *Fusobacterium necrophorum*; *Fusobacterium nucleatum*; *Fusobacterium russii*; *Fusobacterium varium*; *Gardnerella vaginalis*; *Gemella morbillorum*; видов *Globicatella*; *Hafnia alvei*; видов *Helicobacter*; видов *Klebsiella*; *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus fermentum*; *Lactobacillus reuteri*; *Lactobacillus salivarius*; *Leclercia adecarboxylata*; видов *Leminorella*; *Megasphaera elsdenii*; *Mitsuokella multiacidus*; *Mobiluncus curisii*; *Mobiluncus mulieris*; *Moellerella wisconsensis*; *Morganella morganii*; *Pantoea agglomerans*; видов *Pediococcus*; *Peptoniphilus asaccharolyticus*; *Peptostreptococcus anaerobus*; *Peptostreptococcus productus*; *Porphyromonas asaccharolytica*; *Proteus mirabilis*; *Proteus penneri*; *Proteus vulgaris*; *Providencia rettgeri*; *Providencia stuartii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Retortamonas intestinalis*; *Ruminococcus productus*; *Serratia liquefaciens*; *Serratia marcescens*; *Serratia odorifera*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus bovis*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus intermedius*; стрептококков группы C+G; *Succinivibrio dextrinosolvens*; видов *Sutterella*; *Tissierella praeacuta*; видов *Veillonella*; видов *Aerobacter*; *Bacillus anthracis*; *Bacillus cereus*; других видов *Bacillus*; *Borrelia recurrentis*; видов *Brucella*; *Campylobacter coli*;
- 30 35 *Campylobacter fetus*; *Campylobacter jejuni*; *Campylobacter sputorum*; *Clostridium bifermentans*; *Clostridium botulinum*; *Clostridium difficile*; *Clostridium indolis*; *Clostridium manganolii*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium sordellii*; *Clostridium sporogenes*; *Clostridium subterminale*; *Edwardsiella tarda*; *Francisella tularensis*; *Listeria monocytogenes*; *Mycobacterium bovis*; *Mycobacterium tuberculosis*; видов *Pediococcus*; *Plesiomonas shigelloides*; *Rickettsia rickettsiae*;
- 40 45 видов *Salmonella*; *Shigella boydii*; *Shigella dysenteriae*; *Shigella flexneri*; *Shigella sonnei*; других видов *Spirillum*; *Streptococcus zooepidemicus*; *Tropheryma whipplei*; *Vibrio cholerae*; *Vibrio fluvialis*; *Vibrio furnissii*; *Vibrio hollisae*; *Vibrio parahaemolyticus*; *Yersinia enterocolitica*; *Yersinia pseudotuberculosis*; вируса простого герпеса (1 и 2); цитомегаловируса; adenovирусов; ортореовирусов; ротавирусов; альфавирусов; коронавирусов; токсопарвовирусов; метапневмовируса человека; вируса везикулярного стоматита; вируса Мачупо; вируса Джунин; полиовирусов; вирусов Коксаки; эховирусов; вируса гепатита А; норовирусов и других калицивирусов; астровирусов; пикобирнавирусов и вируса гепатита Е.

В альтернативных аспектах изобретение может включать лечение так микробной инфекции, как инфекция ЖКТ, например, связанной с IBD инфекции, составами, где патогенный организм выбран из группы частых патогенных организмов тонкого и толстого кишечника, например, группы, состоящей из: *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*; адено-вирусов, астровирусов, калицивирусов, норовирусов, ротавирусов и цитомегаловируса.

В выбранных вариантах осуществления изобретение включает диагностические этапы для оценки предшествующего контакта пациента с организмом. Например, диагностические этапы могут включать анализ истории болезни (анамнеза) контакта с выбранными патогенными организмами и/или оценку иммунного ответа пациента на выбранный патогенный организм. Например, можно проводить серологический тест в сыворотке пациента для детекции антител на выбранные патогенные организмы. По этому аспекту изобретения антигенные детерминанты выбранного патогенного организма можно выбирать для применения в иммуногенной композиции для выбранного пациента на основе диагностических показаний, что у пациента был один или несколько предшествующих контактов с патогенным организмом, например, на основании присутствия антител к антигенным детерминантам этого патогенного организма в сыворотке пациента.

В дополнительных выбранных вариантах осуществления изобретение включает диагностические этапы для оценки иммунного ответа пациента на лечение выбранной иммуногенной композицией. Например, диагностические этапы могут включать оценку иммунного ответа пациента на антигенные детерминанты этой иммуногенной композиции, например, с использованием серологического теста с детекцией антител к этим антигенным детерминантам. По этому аспекту изобретения лечение выбранной иммуногенной композицией можно продолжать, если оценка указывает на то, что присутствует активный иммунный ответ на антигенные детерминанты этой композиции, и лечение можно прерывать и можно начинать альтернативное лечение другой иммуногенной композицией, если оценка указывает на то, что существенного активного иммунного ответа на антигенные детерминанты иммуногенной композиции нет.

Один из аспектов изобретения включает лечение патологий, ассоциированных с легочными микробными инфекциями, антигенными композициями, которые содержат антигенные детерминанты патогенных микроорганизмов, которые известны как патогенные организмы легких, такие как экзогенные патогенные организмы легких или патогенные организмы, которые являются представителями эндогенной флоры дыхательной системы. Например, для лечения инфекций, происходящих в легких, можно использовать антигенные детерминанты видов эндогенной бактериальной флоры дыхательных путей, которые наиболее часто обуславливают инфекцию легких (см. таблицу 5): *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Подобным образом, для использования в определенных вариантах осуществления из таблицы 5 можно выбирать частые вирусные патогенные организмы легких. Альтернативно, более исчерпывающий список эндогенных патогенных организмов легких можно выбирать из таблицы 1 на основе информации о патогенности, предоставленной в таблице 2. В дополнительных альтернативных вариантах осуществления можно использовать вирусные патогенные организмы легких, перечисленные в таблице 4. И в дополнительных альтернативных вариантах осуществления для формулирования антигенных композиций по изобретению можно использовать экзогенные бактериальные патогенные организмы легких из

таблицы 3, т.е. выбранные из группы, состоящей из: видов *Achromobacter*, видов *Actinomadura*, видов *Alcaligenes*, видов *Anaplasma*, *Bacillus anthracis*, других видов *Bacillus*, видов *Balneatrix*, *Bartonella henselae*, *Bergeyella zoohelcum*, *Bordetella holmesii*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, видов *Brucella*, 5 *Burkholderia gladioli*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter fetus*, *Capnoctyophaga canimorsus*, *Capnoctyophaga cynodegmi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chromobacterium violaceum*, *Chlamydophila psittaci*, видов 10 *Chryseobacterium*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, видов *Gordonia*, видов *Legionella*, видов *Leptospirosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium tuberculosis*, других видов *Mycobacterium*, видов *Nocardia*, *Orientia tsutsugamushi*, видов *Pandoraea*, *Pseudomonas aeruginosa*, других видов *Pseudomonas*, видов 15 *Rhodococcus*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsiae*, *Rickettsia typhi*.

Также инфекции могут происходить в бронхиальной ткани, и, таким образом, в определенных вариантах осуществления для лечения пациентов с инфекциями,

15 происходящими в бронхиальной ткани, можно использовать антигенные композиции, содержащие антигенные детерминанты патогенных микроорганизмов, известных как обуславливающих бронхиальную инфекцию, включая, например, следующие частые причины бронхиальных инфекций: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, вирусы гриппа, 20 адено-вирусы, риновирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека или вирус Коксаки. Инфекции, которые происходят в легких и бронхиальной ткани, можно лечить антигенными композициями, содержащими антигенные детерминанты патогенных микроорганизмов, известных как обуславливающих легочные и бронхиальные инфекции (например, все из *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Mycoplasma pneumoniae* являются частыми 25 патогенными организмами легких и бронхов), или, альтернативно, антигенными композициями, содержащими антигенные детерминанты патогенных микроорганизмов, известных как обуславливающих легочные инфекции, и антигенные детерминанты патогенных микроорганизмов, известных как обуславливающих бронхиальные 30 инфекции.

Один из аспектов изобретения включает лечение патологий, ассоциированных с микробными инфекциями толстой кишки, антигенными композициями, содержащими антигенные детерминанты гетерологичных патогенных микроорганизмов, известных как патогенные организмы толстой кишки, такими как патогенные организмы, которые 35 являются представителями эндогенной флоры толстой кишки или экзогенными патогенными организмами толстой кишки. Например, для лечения гетерологичных инфекций, происходящих в толстой кишке, можно использовать антигенные детерминанты следующих видов микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, 40 *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*; адено-вирусы, астровирусы, калицивирусы, норовирусы, ротавирусы или цитомегаловирус. В выбранных вариантах осуществления для лечения патологий, ассоциированных с инфекциями толстой кишки, таких как патологии, ассоциированные с инфекциями, обуславливаемыми 45 гетерологичными штаммами *E. coli*, можно использовать антигенные детерминанты *E. coli*, наиболее частой бактериальной причины инфекции толстого кишечника, отдельно или с антигенными детерминантами других частых патогенных организмов толстой кишки.

В альтернативных аспектах в изобретении используют микробные антигены, такие

как бактериальные или вирусные антигены, для формулирования антигенных композиций, где виды микроорганизмов выбраны на основе ткани или органа, в которых микроорганизм известен, как обуславливающий инфекции. Наиболее частыми бактериальными патогенными организмами является резидентная бактериальная 5 флора, составляя абсолютное большинство бактериальных инфекций у большинства животных, включая людей. Например, резидентная флора может инфицировать посредством первичного прикрепления или прикрепления и инвазии после повреждения слизистой, например, являющейся результатом повреждения сосудов, травматического повреждения, химического повреждения или повреждения, являющегося результатом 10 первичной инфекции.

Для патогенных микроорганизмов вирулентность и инфекционный потенциал являются комбинацией способностей микроорганизма к прикреплению, к продукции ферментов, к преодолению воздействия продуктов иммунной системы (комплемент, антитела) и к преодолению воздействия микробиоцидной активности макрофагов и 15 нейтрофилов. Некоторые бактерии, включая эндогенные бактерии, могут быть в достаточной степени вирулентными, чтобы обуславливать мономикробные инфекции, тогда как другие являются более эффективными при синергии при полимикробной инфекции. Как правило, при смешанной инфекции часто является невозможным точно 20 определить конкретную роль конкретных микроорганизмов. Так как острая инфекция, в некоторых случаях, может обеспечивать более оптимальную стимуляцию иммунной системы, то в определенных вариантах осуществления в изобретении используют виды микроорганизмов, которые вовлечены в острую инфекцию.

В определенных вариантах осуществления для формулирования антигенных композиций по изобретению можно использовать бактерии, которые являются 25 представителями эндогенной флоры конкретной области. В строках таблицы 6 перечислен ряд видов бактерий вместе с биологическими областями, в которых каждый из видов может формировать часть эндогенной флоры. Например, виды *Abiotrophia*, как правило, являются представителями эндогенной флоры дыхательных путей и ротовой полости. Кроме того и например, организмы, перечисленные в таблице 6, 30 можно использовать в качестве патогенных микроорганизмов для формулирования антигенных композиций, или антигенные композиции с этими патогенными организмами можно выбирать, для использования при лечении гетерологичных инфекций, например, в качестве противомикробного лечения гетерологичных инфекций, происходящих в тканях или органах, приведенных в таблице 6 с соответствующим организмом.

35 **Таблица 6: Нормальная бактериальная флора человека (эндогенные бактериальные патогенные организмы человека)**

Виды бактерий	Дыхательные пути	Ротовая полость	Желудок	Двенадцатиперстная	Подвздошная кишка	Толстая кишка	МП система	Гениталии	Кожа
---------------	------------------	-----------------	---------	--------------------	-------------------	---------------	------------	-----------	------

		Ь		кишка/Тонкая кишка					
5	KOE /мл		$10^5$	$10^2$	$10^5$	$10^8$	$10^{11}$		
	виды <i>Abiotrophia</i>	+	+						
10	<i>Acholeplasma laidlawii</i>	+	+						
	<i>Acidaminococcus fermentans</i>	+	+		+	+	+		
15	Виды <i>Acinetobacter</i>	+	+		+	+	+	+	+
	Виды <i>Actinobacillus</i>	+	+						
	Виды <i>Actinobaculum</i>	+	+		+	+	+		
	Виды <i>Actinomyces</i>	+	+		+	+	+	+	
20	<i>Aerococcus christensenii</i>							+	
	<i>Aerococcus viridans</i>								+
	<i>Aerococcus urinae</i>						+		
25	Виды <i>Aeromonas</i>				+	+	+		
	<i>Alloioococcus otitis</i>								+
	<i>Anaerorhabdus furcosus</i>					+	+		
30	<i>Anaerococcus hydrogenalis</i>					+	+	+	+
	<i>Anaerococcus lactolyticus</i>					+	+	+	
35	<i>Anaerococcus prevotii</i>					+	+	+	
	Виды <i>Arcanobacterium</i>	+							+
40	Виды <i>Atopobium</i>	+	+		+	+	+		
	Виды <i>Bacillus</i>					+	+		+
	<i>Bacteroides caccae</i>					+	+		

	<i>Bacteroides</i>								
	<i>distasonis</i>				+	+			
5	<i>Bacteroides eggerthii</i>				+	+			
	<i>Bacteroides fragilis</i>				+	+	+	+	
	<i>Bacteroides merdae</i>				+	+			
	<i>Bacteroides ovatus</i>				+	+			
10	<i>Bacteroides</i>					+	+		
	<i>splanchnicus</i>								
	<i>Bacteroides</i>					+	+		
	<i>thetaiotaomicron</i>								
15	<i>Bacteroides vulgatus</i>				+	+			
	<i>Bifidobacterium</i>					+	+		
	<i>adolescentis</i>								
	<i>Bifidobacterium</i>					+	+	+	+
20	<i>bifidum</i>								
	<i>Bifidobacterium breve</i>				+	+	+	+	+
	<i>Bifidobacterium</i>					+	+	+	+
	<i>catenulatum</i>								
25	<i>Bifidobacterium</i>					+	+	+	+
	<i>dentium</i>	+	+						
	<i>Bifidobacterium</i>					+	+	+	+
	<i>longum</i>								
30	<i>Bilophila</i>					+	+	+	+
	<i>wadsworthia</i>	+	+						
	<i>Brevibacterium casei</i>								+
35	<i>Brevibacterium</i>								+
	<i>epidermidis</i>								
	<i>Burkholderia cepacia</i>	+			+	+	+		
	<i>Butyrivibrio</i>					+	+	+	
	<i>fibrisolvans</i>								
40	<i>Campylobacter</i>					+	+	+	
	<i>concisis</i>	+							
	<i>Campylobacter</i>	+			+	+	+		

	<i>curvus</i>								
5	<i>Campylobacter gracilis</i>	+			+	+	+		
	<i>Campylobacter jejuni</i>				+	+	+		
	<i>Campylobacter rectus</i>				+	+	+		
10	<i>Campylobacter showae</i>	+	+		+	+	+		
	<i>Campylobacter sputorum</i>	+	+						
15	<i>Capnocytophaga granulosum</i>	+	+						
	<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	+	+						
20	<i>Campylobacter haemolytica</i>	+	+						
	<i>Capnocytophaga ochracea</i>	+	+		+	+	+	+	+
25	<i>Capnocytophaga sputigena</i>	+	+						
	<i>Cardiobacterium hominis</i>	+	+						
30	виды <i>Cedecea</i>						+		
	<i>Centipeda periodontii</i>	+	+						
	<i>Citrobacter freundii</i>				+	+	+		
	<i>Citrobacter koseri</i>				+	+	+		
35	Виды <i>Clostridium</i>				+	+	+		
	<i>Corynebacterium accolens</i>	+	+						+
40	<i>Corynebacterium afermentans</i>	+	+						+
	<i>Corynebacterium amycolatum</i>								+
	<i>Corynebacterium</i>								+

	<i>auris</i>								
5	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	+							+
10	<i>Corynebacterium durum</i>	+							
15	<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>						+		
20	<i>Corynebacterium jeikeium</i>								+
25	<i>Corynebacterium macginleyi</i>								+
30	<i>Corynebacterium matruchotii</i>	+							
35	<i>Corynebacterium minutissimum</i>								+
40	<i>Corynebacterium propinquum</i>	+							
45	<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	+							
	<i>Corynebacterium riegelii</i>						+		
	<i>Corynebacterium simulans</i>								+
	<i>Corynebacterium striatum</i>	+							+
	<i>Corynebacterium ulcerans</i>	+							
	<i>Corynebacterium urealyticum</i>						+		+
	<i>Dermabacter hominis</i>								+
	<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>								+
	<i>Desulfovonas pigra</i>			+	+	+			

			+	+	+			
	<i>Eikenella corrodens</i>	+	+	+	+	+		
5	<i>Enterobacter aerogenes</i>			+	+	+		
	<i>Enterobacter cloacae</i>			+	+	+		
10	<i>Enterobacter gergoviae</i>			+	+	+		
	<i>Enterobacter sakazakii</i>			+	+	+		
	<i>Enterobacter taylorae</i>			+	+	+		
15	Виды <i>Enterococcus</i>			+	+	+		
	<i>Escherichia coli</i>			+	+	+	+	+
	<i>Escherichia fergusonii</i>			+	+	+		
20	<i>Escherichia hermannii</i>			+	+	+		
	<i>Escherichia vulneris</i>			+	+	+		
25	Виды <i>Eubacterium</i>	+	+	+	+	+		
	<i>Ewingella americana</i>	+	+					
	<i>Finegoldia magnus</i>			+	+	+	+	+
	<i>Fusobacterium alocis</i>	+	+					
30	<i>Fusobacterium gonidiaformans</i>			+	+	+	+	+
	<i>Fusobacterium mortiferum</i>			+	+	+		
35	<i>Fusobacterium naviforme</i>			+	+	+	+	+
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	+	+	+	+	+		
40	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	+	+			+		
	<i>Fusobacterium sulci</i>	+	+					

	<i>Fusobacterium russii</i>			+	+	+			
5	<i>Fusobacterium varium</i>			+	+	+			
	<i>Gardnerella vaginalis</i>			+	+	+	+	+	
	<i>Gemella haemolysans</i>	+	+						
10	<i>Gemella morbillorum</i>	+	+	+	+	+			
	Виды <i>Globicatella</i>		+				+		
	Виды <i>Granulicatella</i>	+	+						
	Виды <i>Haemophilus</i>	+	+					+	
	<i>Hafnia alvei</i>			+	+	+			
15	<i>Helcococcus kunzii</i>								+
	Виды <i>Helicobacter</i>			+	+	+			
	Виды <i>Kingella</i>	+	+						
20	Виды <i>Klebsiella</i>	+	+	+	+	+			
	Виды <i>Kocuria</i>								+
	<i>Kytococcus sedentarius</i>								+
25	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	+	+	+	+	+	+	+	
	<i>Lactobacillus breve</i>	+	+						
	<i>Lactobacillus casei</i>	+	+					+	+
30	<i>Lactobacillus cellobiosus</i>							+	+
	<i>Lactobacillus fermentum</i>	+	+	+	+	+	+	+	
35	<i>Lactobacillus reuteri</i>			+	+	+	+		
	<i>Lactobacillus salivarius</i>	+	+	+	+	+	+		
	Виды <i>Lactococcus</i>							+	+
40	<i>Leclercia adecarboxylata</i>			+	+	+			
	Виды <i>Leminorella</i>			+	+	+			

	<i>Leptotrichia buccalis</i>	+	+					+	+	
5	Виды <i>Leuconostoc</i>							+	+	
	<i>Megasphaera elsdenii</i>				+	+	+			
	<i>Micrococcus luteus</i>	+	+							+
	<i>Micrococcus lylae</i>	+	+							+
10	<i>Micromonas micros</i>	+	+							
	<i>Mitsuokella multiacidus</i>				+	+	+			
	<i>Mobiluncus curisii</i>				+	+	+		+	
	<i>Mobiluncus mulieris</i>				+	+	+		+	
15	<i>Moellerella wisconsensis</i>				+	+	+			
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+							
20	другие виды	+	+					+		+
	<i>Moraxella</i>									
	<i>Morganella morganii</i>				+	+	+			
	<i>Mycoplasma buccale</i>	+	+							
25	<i>Mycoplasma faecium</i>	+								
	<i>Mycoplasma fermentans</i>	+	+						+	
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	+							+	
30	<i>Mycoplasma hominis</i>	+	+						+	
	<i>Mycoplasma lipophilum</i>	+	+							
35	<i>Mycoplasma orale</i>	+	+							
	<i>Mycoplasma penetrans</i>								+	
40	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+							
	<i>Mycoplasma primatum</i>								+	

	<i>Mycoplasma salivarium</i>	+	+							
5	<i>Mycoplasma spermatophilum</i>									+
	<i>Neisseria cinerea</i>	+								
	<i>Neisseria flavescens</i>	+								
10	<i>Neisseria lactamica</i>	+								
	<i>Neisseria meningitidis</i>	+								+
	<i>Neisseria mucosa</i>	+								
15	<i>Neisseria polysaccharea</i>		+							
	<i>Neisseria sicca</i>	+								
	<i>Neisseria subflava</i>	+								
	<i>Oligella ureolytica</i>								+	+
20	<i>Oligella urethralis</i>								+	+
	<i>Pantoea agglomerans</i>			+	+	+				
	<i>Pastuerella bettyae</i>								+	+
25	<i>Pasteurella multocida</i>	+	+							
	Виды <i>Pediococcus</i>		+				+			
	<i>Peptococcus niger</i>							+	+	+
	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>				+	+	+	+	+	+
30	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>		+							
	<i>Peptostreptococcus anaerobus</i>	+	+		+	+	+			
35	<i>Peptostreptococcus productus</i>				+	+	+			
	<i>Peptostreptococcus vaginalis</i>							+	+	+
40	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>		+		+	+	+	+	+	

	<i>Porphyromonas catoniae</i>	+	+		+					
5	<i>Porphyromonas endodontalis</i>	+	+		+					
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	+	+		+					
10	<i>Prevotella bivia</i>							+	+	
	<i>Prevotella buccae</i>	+	+		+					
	<i>Prevotella buccalis</i>	+	+		+			+	+	
15	<i>Prevotella corporis</i>	+	+		+					
	<i>Prevotella dentalis</i>	+	+		+					
	<i>Prevotella denticola</i>	+	+		+					
	<i>Prevotella disiens</i>							+	+	
20	<i>Prevotella enoeca</i>	+	+		+					
	<i>Prevotella heparinolytica</i>	+	+		+					
	<i>Prevotella intermedia</i>	+	+		+					
25	<i>Prevotella loescheii</i>	+	+		+			+	+	
	<i>Prevotella melaninogenica</i>	+	+		+			+	+	
	<i>Prevotella nigrescens</i>	+	+		+					
30	<i>Prevotella oralis</i>	+	+		+			+	+	
	<i>Prevotella oris</i>	+	+		+					
	<i>Prevotella oulorum</i>	+	+		+					
	<i>Prevotella tannerae</i>	+	+		+					
35	<i>Prevotella veroralis</i>	+	+		+			+	+	
	<i>Prevotella zoogloeoformans</i>	+	+		+					
40	<i>Propionibacterium acnes</i>									+
	<i>Propionibacterium avidum</i>									+

	<i>Propionibacterium granulosum</i>									+
5	<i>Propionibacterium propionicum</i>	+	+							
	<i>Propionferax innocuum</i>									+
10	<i>Proteus mirabilis</i>				+	+	+			
	<i>Proteus penneri</i>				+	+	+			
	<i>Proteus vulgaris</i>				+	+	+			
	<i>Providencia rettgeri</i>				+	+				
15	<i>Providencia stuartii</i>				+	+	+			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				+	+	+			
20	<i>Retortamonas intestinalis</i>				+	+	+			
	<i>Rothia dentocariosa</i>	+	+							
	<i>Rothia mucilaginosa</i>	+	+							
25	<i>Ruminococcus productus</i>				+	+	+			
	Виды <i>Selenomonas</i>	+	+							
	<i>Serratia liquefaciens</i>					+	+			
30	<i>Serratia marcescens</i>					+	+			
	<i>Serratia odorifera</i>					+	+			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+					+	+	+
35	<i>Staphylococcus auricularis</i>									+
	<i>Staphylococcus capitis</i>									+
40	<i>Staphylococcus caprae</i>									+
	<i>Staphylococcus cohnii</i>									+

	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	+					+	+	+
5	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>									+
	<i>Staphylococcus hominis</i>									+
10	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>									+
	<i>Staphylococcus pasteuri</i>									+
15	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>									+
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>							+		+
20	<i>Staphylococcus schleiferia</i>									+
	<i>Staphylococcus simulans</i>									+
25	<i>Staphylococcus xylosus</i>									+
	<i>Staphylococcus warneri</i>									+
30	<i>Streptococcus agalactiae</i>				+	+	+	+	+	
	<i>Streptococcus anginosus</i>	+	+		+	+	+	+	+	
35	<i>Streptococcus bovis</i>				+	+	+			
	<i>Streptococcus constellatus</i>	+	+		+	+	+	+	+	
40	<i>Streptococcus criceti</i>	+	+							
	<i>Streptococcus crista</i>	+	+							
	<i>Streptococcus equisimilis</i>	+	+							

	<i>Streptococcus</i>								
	<i>gordonii</i>	+	+						
5	<i>Streptococcus</i>					+	+	+	+
	<i>intermedius</i>	+	+						
	<i>Streptococcus mitis</i>	+	+	+					
10	<i>Streptococcus mutans</i>	+	+						
	<i>Streptococcus oralis</i>	+	+						
	<i>Streptococcus</i>								
	<i>parasanguis</i>	+	+						
15	<i>Streptococcus</i>								
	<i>pneumoniae</i>	+							
	<i>Streptococcus</i>								
	<i>pyogenes</i>	+	+	+					+
20	<i>Streptococcus</i>								
	<i>salivarius</i>	+	+	+					
	<i>Streptococcus</i>								
	<i>sanguis</i>	+	+	+					
25	<i>Streptococcus</i>								
	<i>sobrinus</i>	+	+						
	<i>Streptococcus</i>								
	<i>vestibularis</i>	+	+						
30	Стрептококки группы								
	C + G		+					+	
	<i>Succinivibrio</i>								
	<i>dextrinosolvens</i>				+	+	+		
35	виды <i>Sutterella</i>	+	+			+	+	+	
	<i>Suttonella</i>								
	<i>indologenes</i>	+	+						
	<i>Tissierella praeacuta</i>				+	+	+		
40	<i>Treponema denticola</i>	+	+						
	<i>Treponema</i>								
	<i>malophilum</i>	+	+						
	<i>Treponema minutum</i>							+	
45	<i>Treponema</i>							+	

	<i>phagedenis</i>								
	<i>Treponema refringens</i>							+	
5	<i>Treponema socranskii</i>	+	+						
	<i>Treponema vincentii</i>	+	+						
	<i>Turicella otitidis</i>								+
10	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	+	+					+	
	Виды <i>Veillonella</i>	+	+	+	+	+			
	<i>Weeksella virosa</i>						+	+	

Эндогенная микрофлора, такая как бактерии, имеет доступ к тканям для

15 осуществления патогенного процесса посредством контактного распространения или бактериемического распространения. В благоприятствующих условиях все эндогенные организмы могут становиться патогенными и приобретать способность к местной инвазии и распространяться посредством контактного распространения в близлежащие ткани и органы. Следует понимать, что эндогенная бактериальная флора кожи, ротовой полости и толстой кишки также является видами, которые также способны к бактериемическому распространению. Таким образом, бактерии, являющиеся представителями эндогенной флоры конкретного домена, могут обуславливать инфекцию тканей или органов, в которые эти бактерии могут распространяться. Таким образом, один из аспектов изобретения включает использование эндогенных патогенных 20 микроорганизмов для лечения инфекций ткани или органа, в которые эндогенные бактерии могут распространяться, обуславливая инфекцию. В колонках таблицы 7 перечислены 9 доменов для эндогенной флоры: кожа, дыхательная система, гениталии, МП система, ротовая полость, желудок, двенадцатиперстная кишка/тонкая кишка, подвздошная кишка и толстая кишка. В строках таблицы 7 перечислены органы или 25 ткани, в которых могут происходить гетерологичные микробные инфекции. Таким образом, один из аспектов изобретения включает использование эндогенных патогенных микроорганизмов для формулирования антигенных композиций или выбор существующих составов с патогенными организмами для лечения гетерологичных микробных инфекций, происходящих в тканях или органах, в которые могут 30 распространяться патогенные организмы, обуславливая инфекцию. Таким образом, в альтернативных вариантах осуществления инфекции, происходящие в тканях или органах, перечисленных в первом столбце таблицы 7, можно лечить антигенными композициями, содержащими антигенные детерминанты, которые специфичны для патогенных микроорганизмов, которые являются представителями эндогенной флоры 35 одного или нескольких доменов эндогенной флоры, перечисленных в первой строке таблицы 7 и указанных с использованием X или пометки в соответствующей строке. Например, инфекции, происходящие в предстательной железе можно лечить антигенной композицией с антигенными детерминантами, специфичными для патогенного микроорганизма или патогенных организмов, эндогенных для МП системы и/или 40 половой системы. Ряд видов бактерий, которые являются эндогенными для доменов эндогенной флоры, перечисленных в таблице 7, приведены с соответствующими доменами эндогенной флоры в таблице 6. Таким образом, один из аспектов изобретения 45 включает лечение инфекций, происходящих в тканях, перечисленных в таблице 7,

антигенными композициями, содержащими антигенные детерминанты видов бактерий, перечисленных в таблице 6, где области эндогенной флоры, связанные с участком инфекции в таблице 7, соответствуют областям эндогенной флоры, связанных с видами бактерий в таблице 6. Примеры, приводимые в таблицах 6 и 7, можно использовать для 5 формулирования антигенных композиций для применения при лечении гетерологичных микробных инфекций, например, в качестве противомикробного лечения гетерологичных микробных инфекций в органах, указанных в таблицах 6 и 7.

**Таблица 7: Патогенность эндогенной флоры для тканей/органов**

Участок ткани/органа	Кожа	Дыхательные пути	Гени-тaliaи	МП система	Ротовая полость	Желудок	Двенадцатиперстная кишка/ Тонкая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Кожа	x				x				
Мягкие ткани (т.е. жировая и мышечная) (например, саркома)	x								
Молочная железа	x				x				
Лимфоузлы: голова и	x	x			x				

25

30

35

40

45

	шея								
5	Лимфоузлы: подмышечные/рук	x				✓			✓
10	Лимфоузлы: средостенные		x			✓			✓
15	Лимфоузлы: ворот легких		x						
20	Лимфоузлы: внутрибрюшинные			x	✓	x	x	x	x
25	Лимфоузлы: паховые/ ног	x		x	✓				✓
30	Гематологический (например, лейкозы, множественная миелома)	✓				✓			✓
35	Кости	x				✓			✓
40	Суставы	x	✓			✓			✓
	Оболочки головного мозга		x			x			
	Головной мозг	✓				✓			✓
	Спинной мозг	✓				✓			✓
	Глаза/орбиты	x	x	x		x			
	Слюнные железы					x			
	Ротовая полость					x			
	Миндалина		x			x			
	Носоглотка/Синус		x			x			
	Щитовидная железа	✓				✓			✓
	Гортань		x			x			
	Легкие/трахеи/бронхи		x						
	Плевра	✓	x			✓			✓
	Средостение		x						

	Сердце	✓			✓				✓
5	Пищевод					x			
	Желудок					x			
	Тонкая кишка						x	x	
10	Толстая кишкa/прямая кишка								x
	Анус	x							x
	Промежность	x							x
15	Печень	✓			✓				✓
	Желчный пузырь						x		
	Желчные протоки						x		
	Поджелудочная железа						x		
20	Селезенка	✓			✓				✓
	Надпочечник	✓			✓				✓
	Почка	✓		x	✓				✓
25	Мочеточник			x					
	Мочевой пузырь	✓	x	x					
	Брюшина					x	x	x	x
	Забрюшинная область			x		x	x	x	x
30	Предстательная железа		x	x					
	Семенники		x	x					
	Половой член	x	x	x					
35	Яичник/придатки		x	x					x
	Матка		x	x					x
	Шейка матки		x	x					x
	Влагалище		x						x
40	Наружные женские половые органы		x						x

\* Бактерии имеют доступ к тканям/органам посредством: контактного распространения (X) или бактериемического распространения: (✓).

45 В соответствии с объединенной информацией из таблиц 6 и 7, инфекции, происходящие в тканях или органах, указанных в столбце 1 таблицы 7, можно лечить антигенными композициями, содержащими антигенные детерминанты соответствующих, но гетерологичных видов бактерий из таблицы 6 так, что заголовки столбцов в таблице 7

фактически замещаются видами бактерий из таблицы 6.

В определенных вариантах осуществления патогенные микроорганизмы для применения по изобретению могут представлять собой экзогенные бактериальные патогенные организмы. Например, организмы, перечисленные в таблице 8, можно использовать в качестве патогенных микроорганизмов для формулирования антигенных композиций или антигенные композиции с этими патогенными организмами можно выбирать для применения при лечении патологий, ассоциированных с гетерологичными инфекциями, происходящими в тканях или органах, перечисленными с соответствующим организмом в таблице 8. В определенных вариантах осуществления антигенные детерминанты эндогенных и экзогенных видов бактерий, направленных к конкретным ткани или органу, можно использовать в комбинации. Например, для лечения патологий, ассоциированных с гетерологичными микробными инфекциями толстой кишки, можно использовать антигенную композицию, получаемую из *Clostridium difficile* или специфичную для нее.

**Таблица 8: Экзогенные бактериальные патогенные организмы человека и их участки инфекции**

Виды бактерий	Участки тканей/органов
Виды <i>Achromobacter</i>	гематологический, кожа, мягкие ткани, легкое/трахея/бронхи, брюшина, оболочки головного мозга, желчный проток, желчный пузырь, почка, мочевой пузырь, мочеточник
Виды <i>Actinomadura</i>	кожа, мягкие ткани, легкое/трахея/бронхи, средостение, головной мозг, спинной мозг, гематологический, оболочки головного мозга, суставы
Виды <i>Aerobacter</i>	тонкая кишка, толстая кишка, гематологический, брюшина
Виды <i>Aerococcus</i>	гематологический, сердце, кость, почка, мочевой пузырь, мочеточник, оболочки головного мозга
Виды <i>Alcaligenes</i>	легкое/трахея/бронхи

35

40

45

	Виды <i>Anaplasma</i>	оболочки головного мозга, гематологический, печень, селезенка, кость, легкое/трахея/бронхи
5	<i>Bacillus anthracis</i>	легкое/трахея/бронхи, лимфоузлы ворот легких, средостение, оболочки головного мозга, кожа, носоглотка, миндалина, ротовая полость, тонкая кишечная кишка, толстая кишечная кишка, гематологический
10	<i>Bacillus cereus</i>	толстая кишечная кишка, глаз, гематологический
	Другие виды <i>Bacillus</i>	гематологический, кость, оболочки головного мозга, головной мозг, сердце, легкое/трахея/бронхи, средостение, кожа, мягкие ткани, толстая кишечная кишка, желудок, тонкая кишечная кишка, глаз
15	Виды <i>Balneatrix</i>	легкое/трахея/бронхи, оболочки головного мозга, гематологический
	<i>Bartonella bacilliformis</i>	кожа, гематологический, печень, мышца, лимфоузлы, суставы
20	<i>Bartonella henselae</i>	головной мозг, спинной мозг, гематологический, кожа, печень, кость, плевра, легкое/трахея/бронхи, средостение, подмышечные и паховые лимфоузлы, глаз, суставы
25	<i>Bartonella quintana</i>	кожа, гематологический, печень, селезенка, суставы
	<i>Bergeyella zoohelcum</i>	кожа, мягкие ткани, оболочки головного мозга, гематологический, легкое/трахея/бронхи
	<i>Bordetella holmesii</i>	легкое/трахея/бронхи, гематологический
30	<i>Bordetella parapertussis</i>	носоглотка, миндалина, легкое/трахея/бронхи
	<i>Bordetella pertussis</i>	носоглотка, миндалина, легкое/трахея/бронхи
35	<i>Borrelia burgdorferi</i>	оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, кожа, глаз, гематологический, паховые/подмышечные/шейные лимфоузлы, мышца, печень, селезенка, носоглотка, легкое/трахея/бронхи, семенники, суставы
40	<i>Borrelia recurrentis</i>	головной мозг, спинной мозг, гематологический, тонкая кишечная кишка, печень, селезенка, слюнные железы, легкое/трахея/бронхи, лимфоузлы, глаз, кожа
	Виды <i>Brevundimonas</i>	брюшина, гематологический, кожа, мягкие ткани
45	Виды <i>Brucella</i>	легкое/трахея/бронхи, лимфоузлы ворот легких, оболочки

5		головного мозга, головной мозг, спинной мозг, лимфоузлы, средостение, кость, глаз, тонкая кишка, толстая кишка, печень, желчный протоки, почка, мочеточник, мочевой пузырь, гематологический, кожа, семенники, селезенка, предстательная железа, суставы
10	<i>Burkholderia gladioli</i>	гематологический, оболочки головного мозга, легкое/трахея/бронхи
15	<i>Burkholderia mallei</i>	легкое/трахея/бронхи, кожа, мягкие ткани, печень, селезенка, мышца, лимфоузлы ворот легких, средостенные лимфоузлы, средостение, лимфоузлы головы и шеи, гематологический
20	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	легкое/трахея/бронхи, кожа, почка, мочевой пузырь, мочеточник, мягкие ткани, кость, головной мозг, спинной мозг, мышца, гематологический, предстательная железа, почка, мочеточник, оболочки головного мозга
25	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	кожа, половой член, наружные женские половые органы, мягкие ткани, влагалище, шейка матки, кость, гематологический, паховые лимфоузлы
30	<i>Campylobacter coli</i>	тонкая кишка, толстая кишка
35	<i>Campylobacter fetus</i>	легкое/трахея/бронхи, тонкая кишка, толстая кишка, оболочки головного мозга, головной мозг, брюшина, кость, желчный пузырь, яичники, гематологический, сердце, почка, мочевой пузырь, мочеточник
40	<i>Campylobacter jejuni</i>	толстая кишка, гематологический, желчный пузырь, поджелудочная железа, мочевой пузырь, кость, оболочки головного мозга
45	<i>Campylobacter sputorum</i>	тонкая кишка, толстая кишка
	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	кожа, мягкие ткани, оболочки головного мозга, гематологический, кость, легкое/трахея/бронхи, глаз
	<i>Capnocytophaga cynodegmi</i>	кожа, мягкие ткани, оболочки головного мозга, гематологический, кость, легкое/трахея/бронхи, глаз
	<i>CDC</i> групп <i>EF-4a</i> и <i>EF-4b</i>	гематологический, глаз, кожа, мягкие ткани

	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	легкое/трахея/бронхи, лимфоузлы ворот легких, печень, головной мозг, оболочки головного мозга, кожа, щитовидная железа, поджелудочная железа, гематологический
5	<i>Chlamydia psittaci</i>	легкое/трахея/бронхи, лимфоузлы ворот легких, средостение, печень, головной мозг, оболочки головного мозга, гематологический, кожа, щитовидная железа, поджелудочная железа
10	<i>Chlamydia trachomatis</i>	паховые лимфоузлы, половой член, наружные женские половые органы, влагалище, шейка матки, матка, яичники и придатки, брюшина, предстательная железа, глаз
15	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	гортань, трахея/бронхи, гематологический
20	<i>Chromobacterium violaceum</i>	гематологический, печень, селезенка, легкое/трахея/бронхи, почка, мочевой пузырь, мочеточник, глаз/орбита, кость, головной мозг, оболочки головного мозга, спинной мозг
25	<i>Chlamydophila psittaci</i>	легкое/трахея/бронхи
25	виды	оболочки головного мозга, легкое/трахея/бронхи, гематологический
	<i>Chryseobacterium</i>	
	<i>Clostridium bifermentans</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок, кожа, мягкие ткани, гематологический
30	<i>Clostridium botulinum</i>	толстая кишка, тонкая кишка, кожа
	<i>Clostridium difficile</i>	толстая кишка
	<i>Clostridium indolis</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок, кожа, мягкие ткани, гематологический
35	<i>Clostridium mangenolii</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок, кожа, мягкие ткани, гематологический
	<i>Clostridium perfringens</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок, кожа, мягкие ткани, гематологический, сердце
40	<i>Clostridium sordellii</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок, кожа, мягкие ткани, гематологический
45	<i>Clostridium sporogenes</i>	тонкая кишка, толстая кишка, желудок, кожа, мягкие ткани, гематологический

	<i>Clostridium subterminale</i>	тонкая кишечка, толстая кишечка, желудок, кожа, мягкие ткани, гематологический
5	<i>Clostridium tetani</i>	кожа, мягкие ткани
	Виды <i>Comamonas</i>	гематологический, брюшина, глаз
	<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	шейные/подмышечные/паховые/средостенные лимфоузлы, лимфоузлы ворот легких, легкие/трахея/бронхи, средостение
10	<i>Coxiella burnetii</i>	легкое/бронхи/трахея, головной мозг, спинной мозг, печень, кость, суставы
	<i>Edwarsiella tarda</i>	кожа, мягкие ткани, печень, оболочки головного мозга, тонкая кишечка, толстая кишечка, кость, матка, яичники
15	Виды <i>Ehrlichia</i>	оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, гематологический, кость, печень, почка, селезенка, лимфоузлы
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	кожа, гематологический, кость, головной мозг, брюшина
20	<i>Francisella tularensis</i>	носоглотка, ротовая полость, миндалина, легкое/трахея/бронхи, кожа, подмышечные/головные и шейные/паховые лимфоузлы, гематологический, глаз, тонкая кишечка
25	Виды <i>Fusobacterium</i>	кожа, мягкие ткани, гематологический
	Виды <i>Gordonia</i>	кожа, мягкие ткани, легкое/трахея/бронхи, средостение, головной мозг, спинной мозг, гематологический, оболочки головного мозга, глаз
30	<i>Haemophilus ducreyi</i>	кожа, паховые лимфоузлы, половой член, наружные женские половые органы, влагалище
	<i>Helicobacter pylori</i>	желудок
35	Виды <i>Legionella</i>	легкое/трахея/бронхи, лимфоузлы ворот легких, гематологический, головной мозг, спинной мозг, мышца, поджелудочная железа
40	Виды <i>Leptospirosis</i>	легкое/трахея/бронхи, поджелудочная железа, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, кожа, лимфоузлы, глаз, гематологический, носоглотка, ротовая полость, миндалина, почка, печень, селезенка
45	<i>Listeria monocytogenes</i>	Гематологический (септицемия), головной мозг, оболочки головного мозга, спинной мозг, тонкая кишечка, толстая кишечка,

	ЖКТ, роговица, легкие, матка или шейка матки у беременной женщины
5	Виды <i>Methylobacterium</i> гематологический, брюшина, кожа, мягкие ткани, кость
10	<i>Mycobacterium avium</i> легкое/бронхи/трахея, лимфоузлы ворот легких, предстательная железа, поджелудочная железа, селезенка, кожа, neck лимфоузлы, пищевод, кость, гематологический
15	<i>Mycobacterium bovis</i> толстая кишка, тонкая кишка, суставы
20	<i>Mycobacterium kansasii</i> легкое/бронхи/трахея, лимфоузлы ворот легких, предстательная железа, кость
25	<i>Mycobacterium leprae</i> кожа, мягкие ткани, семенники, глаз
30	<i>Mycobacterium marinum</i> кожа, мягкие ткани, кость
35	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i> лимфоузлы головы и шеи
40	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> легкое/бронхи/трахея, лимфоузлы ворот легких, предстательная железа, брюшина, поджелудочная железа, селезенка, лимфоузлы, тонкая кишка, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, почка, мочеточник, мочевой пузырь, мышца, пищевод, толстая кишка, семенники, глаз, яичники, шейка матки, влагалище, матка, средостение, гортань, кожа, гематологический, плевра, суставы
45	<i>Mycobacterium ulcerans</i> кожа, мягкие ткани
	Другие виды <i>Mycobacterium</i> легкое/бронхи/трахея, лимфоузлы ворот легких, кожа, мягкие ткани, кость, лимфоузлы головы и шеи, суставы
	Виды <i>Myroides</i> почка, мочевой пузырь, мочеточник, кожа, мягкие ткани, гематологический
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> носоглотка, ротовая полость, миндалина, предстательная железа, половой член, влагалище, шейка матки, матка, яичник/придатки, брюшина, кожа, мышца, кость, печень, гематологический, головы и шеи и паховые и внутрибрюшинные лимфоузлы, анус, суставы

	<i>Neorickettsia sennetsu</i>	гематологический, кость, лимфоузлы, печень, селезенка
5	Виды <i>Nocardia</i>	легкое/бронхи/трахея, поджелудочная железа, оболочки головного мозга, спинной мозг, головной мозг, кожа, мягкие ткани, глаз, кость, почка, сердце, гематологический
10	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, гематологический, кожа, паховые и подмышечные лимфоузлы, селезенка, легкое/бронхи/трахея
	Виды <i>Pandorea</i>	легкое/трахея/бронхи, гематологический
	<i>Pasteurella canis</i>	кожа, мягкие ткани, гематологический
	<i>Pasteurella dagmatis</i>	кожа, мягкие ткани, гематологический
15	<i>Pasteurella stomatis</i>	кожа, мягкие ткани, гематологический
	Виды <i>Pediococcus</i>	гематологический, печень, толстая кишка
	<i>Pityrosporum ovale</i>	кожа
20	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	тонкая кишка, толстая кишка, гематологический, оболочки головного мозга, кость, желчный пузырь, кожа, мягкие ткани
25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	легкое/трахея/бронхи, гематологический, кожа, мягкие ткани, кость, оболочки головного мозга, головной мозг, глаз, почка, мочевой пузырь, мочеточник, сердце, суставы
	Другие виды <i>Pseudomonas</i>	кожа, мягкие ткани, легкое/трахея/бронхи, средостение, гематологический
30	Виды <i>Ralstonia</i>	гематологический, оболочки головного мозга, кость
	Виды <i>Rhizobium</i>	гематологический, брюшина, глаз, почка, мочевой пузырь, мочеточник
35	Виды <i>Rhodococcus</i>	легкое/трахея/бронхи, гематологический, головной мозг, кожа, лимфоузлы, кость, средостение, печень, селезенка, мягкие ткани, спинной мозг, оболочки головного мозга
	<i>Rickettsia akari</i>	кожа
40	<i>Rickettsia conorii</i>	легкое/бронхи/трахея, лимфоузлы ворот легких, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, гематологический, кожа, почка, печень, селезенка, поджелудочная железа
	<i>Rickettsia felis</i>	кожа, головной мозг, спинной мозг
45	<i>Rickettsia prowazekii</i>	оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг,

	гематологический, легкое/бронхи/трахея, кожа, селезенка
5	<i>Rickettsia rickettsiae</i> легкое/бронхи/трахея, лимфоузлы ворот легких, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, гематологический, мышца, тонкая кишка, печень, кожа
	<i>Rickettsia slovaca</i> кожа, лимфоузлы головы и шеи
10	<i>Rickettsia typhi</i> оболочки головного мозга, гематологический, печень, почка, головной мозг, легкое/бронхи/трахея, селезенка
	Виды <i>Roseomonas</i> гематологический, брюшина, кожа, мягкие ткани, мочевой пузырь, почка, мочеточник
15	Виды <i>Salmonella</i> легкое/бронхи/трахея, поджелудочная железа, селезенка, внутрибрюшинные лимфоузлы, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, оболочки головного мозга, кожа, мышца, кость, гематологический, сердце, суставы
20	Виды <i>Shewanella</i> кожа, мягкие ткани, глаз, кость, гематологический, брюшина
	<i>Shigella boydii</i> толстая кишка
	<i>Shigella dysenteriae</i> толстая кишка
	<i>Shigella flexneri</i> толстая кишка
25	<i>Shigella sonnei</i> толстая кишка
	Виды <i>Sphingobacterium</i> головной мозг, оболочки головного мозга, спинной мозг, глаз, кожа, мягкие ткани
30	Виды <i>Sphingomonas</i> гематологический, оболочки головного мозга, брюшина, кожа, мягкие ткани, почка, мочевой пузырь, мочеточник
	<i>Spirillum minus</i> кожа, подмышечные/паховые/шейные лимфоузлы, гематологический, печень, селезенка
35	Другие виды <i>Spirillum</i> толстая кишка
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> оболочки головного мозга, гематологический, брюшина, легкое/трахея/бронхи, глаз, почка, мочевой пузырь, мочеточник, кожа, мягкие ткани
40	<i>Streptobacillus moniliformis</i> кожа, кость, гематологический, легкое/трахея/бронхи, оболочки головного мозга, головной мозг, печень, селезенка
	<i>Streptococcus iniae</i> кожа, гематологический, мягкие ткани
45	<i>Streptococcus</i> тонкая кишка, носоглотка, кость, оболочки головного мозга,

	<i>zooepidemicus</i>	гематологический, лимфоузлы головы и шеи
5	Виды <i>Streptomices</i>	кожа, мягкие ткани, легкое/трахея/бронхи, средостение, головной мозг, спинной мозг, гематологический, оболочки головного мозга, суставы
10	<i>Treponema pallidum</i>	носоглотка, миндалина, ротовая полость, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, половой член, наружные женские половые органы, влагалище, анус, шейка матки, глаз, гематологический, паховые и лимфоузлы головы и шеи
15	<i>Tropheryma whipplei</i>	головной мозг, спинной мозг, гематологический, тонкая кишка, толстая кишка, сердце, легкое/трахея/бронхи, глаз
20	Виды <i>Tsukamurella</i>	кожа, мягкие ткани, легкое/трахея/бронхи, средостение, головной мозг, спинной мозг, гематологический, оболочки головного мозга
25	<i>Vibrio cholerae</i>	толстая кишка, тонкая кишка
	<i>Vibrio cincinnatiensis</i>	гематологический, оболочки головного мозга
	<i>Vibrio damsela</i>	кожа, мягкие ткани
	<i>Vibrio fluvialis</i>	тонкая кишка, толстая кишка
30	<i>Vibrio furnissii</i>	тонкая кишка, толстая кишка
	<i>Vibrio hollisae</i>	тонкая кишка, толстая кишка, кожа, мягкие ткани
	<i>Vibrio metschnikovii</i>	гематологический
35	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	толстая кишка, тонкая кишка
	<i>Vibrio vulnificus</i>	мягкие ткани, кровь, кожа
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	носоглотка, миндалина, тонкая кишка, внутрибрюшинные лимфоузлы, толстая кишка, мышца, легкое/трахея/бронхи, печень, селезенка, гематологический, суставы
40	<i>Yersinia pestis</i>	легкое/трахея/бронхи, лимфоузлы ворот легких, паховые/подмышечные/шейные лимфоузлы, ротовая полость, миндалина, гематологический, кожа, суставы
	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	тонкая кишка, толстая кишка, брюшинные лимфоузлы, суставы

В определенных вариантах осуществления патогенные микроорганизмы для 45 применения по изобретению могут представлять собой патогенные вирусы. В таблице 4 приведен иллюстративный список патогенных вирусов вместе с участками в тканях и органах для которых каждый из этих видов вирусов согласно имеющейся информации является патогенным организмом. Таким образом, один из аспектов изобретения

включает использование иммуногенных композиций, которые специфичны для указываемых вирусов, для лечения патологий, ассоциированной с инфекциями, обуславливаемыми гетерологичными микроорганизмами в органах или тканях, которые указаны рядом с названием вируса в таблице 9. Например, антигенную композицию, получаемую из специфичную для вируса коровьей оспы или для него, можно использовать для лечения состояния, характеризуемого инфекцией кожи, гематологических тканей, лимфоузлов, головного мозга, спинного мозга, глаз или сердца гетерологичным микроорганизмом.

Таблица 9: Вирусные патогенные организмы человека и их участки

## инфекции

Вирус	участки тканей/органов
Вирус коровьей оспы	кожа, гематологический, лимфоузлы, головной мозг, спинной мозг, глаз, сердце
Вирус оспы (натуральной оспы)	кожа, гематологический, лимфоузлы, головной мозг
Вирус оспы обезьян	кожа, гематологический, лимфоузлы головы и шеи, головной мозг, глаз, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, средостение, носоглотка
Вирус коровьей оспы	кожа, гематологический, лимфоузлы
Парапоксивириусы	кожа
контагиозный моллюск	кожа
Танапокс	кожа, гематологический, подмышечные и паховые лимфоузлы
Вирус простого герпеса (1 и 2)	носоглотка, ротовая полость, миндалина, гематологический, легкое/бронхи/трахея, поджелудочная железа, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, паховые и головные/шейные лимфоузлы, половой член, наружные женские половые органы, промежность, пищевод, печень, глаз,

		кожа, прямая кишка, миндалина, средостение, анус, влагалище, шейка матки
5	Вирус ветряной оспы	носоглотка, синус, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, гематологический, поджелудочная железа, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, пищевод, печень, глаз, кожа, сердце, средостение
10	Цитомегаловирус	носоглотка, лимфоузлы, миндалина, гематологический, легкое/трахея/бронхи, поджелудочная железа, внутрибрюшинные лимфоузлы, головной мозг, спинной мозг, пищевод, тонкая кишка, толстая кишка/прямая кишка, глаз, печень, сердце, кожа, средостение, пищевод
15	Вирус Эпштейна-Барр	носоглотка, миндалина, ротовая полость, лимфоузлы, гематологический, легкое, внутрибрюшинные лимфоузлы, головной мозг, спинной мозг, мышцы, пищевод, печень, сердце, кожа, селезенка, почка, мышца, сердце, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, средостение
20	Вирус герпеса человека 6	кожа, гематологический, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, головной мозг, оболочки головного мозга, печень
25	Вирус герпеса человека 7	кожа, головной мозг, печень
30	Вирус герпеса человека 8	носоглотка, миндалина, гематологический, кожа, селезенка, лимфоузлы головы и шеи
35	Вирус герпеса обезьян В	головной мозг, спинной мозг, кожа, гематологический, лимфоузлы
40	Аденовирусы	носоглотка, ротовая полость, горло, трахея, бронхи, легкое, лимфоузлы, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, тонкая кишка, толстая кишка, печень, внутрибрюшинные лимфоузлы, средостение, мочевой пузырь, синус, гематологический, мочеточник, почка, мочевой пузырь, щитовидная железа, сердце
45	Вирус ВК	почка
	Вирус папилломы	кожа, анус, половой член, наружные женские половые органы,

	человека	шейка матки, влагалище, ротовая полость
5	вирус гепатита В	печень, поджелудочная железа, гематологический, кость, суставы
	Вирус гепатита D	печень
10	Парвовирус B19	кожа, гематологический, носоглотка, кость, почка, сердце, печень, головной мозг, оболочки головного мозга, суставы
	Ортореовирусы	носоглотка, тонкая кишечка, толстая кишечка, ротовая полость, синус, лимфоузлы, кожа, легкое/трахея/бронхи, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, печень
15	Орбивирусы	головной мозг, мышца, гематологический,
	Кольтивирусы	гематологический, кожа, мышца, ротовая полость, селезенка, лимфоузлы, оболочки головного мозга, головной мозг
20	Ротавирусы	тонкая кишечка, толстая кишечка, печень, гематологический, поджелудочная железа, носоглотка, желчные протоки, оболочки головного мозга, головной мозг
	Альфавирусы	головной мозг, спинной мозг, тонкая кишечка, толстая кишечка, гематологический, кожа, кость
25	Вирус краснухи	кожа, гематологический, лимфоузлы головы и шеи, селезенка, носоглотка, кость, головной мозг, миндалина, бронхи, печень, сердце, суставы
30	Вирус желтой лихорадки	гематологический, печень, легкое/трахея/бронхи, почка, надпочечник, селезенка, лимфоузлы, желудок, почка
	вирус лихорадки денге	гематологический, лимфоузлы, кожа, селезенка, мышца, печень, головной мозг, носоглотка, суставы
35	Вирус японского энцефалита	головной мозг, гематологический, спинной мозг
	Вирус энцефалита Западного Нила	головной мозг, гематологический, спинной мозг, мышца, лимфоузлы, печень, селезенка, поджелудочная железа, оболочки головного мозга
40	Вирус энцефалита Сент-Луис	головной мозг, гематологический, спинной мозг, оболочки головного мозга, мышца, носоглотка
45	Вирус клещевого энцефалита	головной мозг, гематологический, спинной мозг, мышца, оболочки головного мозга

	другие flavивирусы	гематологический, головной мозг, оболочки головного мозга, кость, мышцы, кожа, лимфоузлы
5	Вирус гепатита C	гематологический, печень, суставы
	Вирус гепатита G	печень
10	Коронавирусы	носоглотка, синус, ротовая полость, миндалина, гортань, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, тонкая кишка, толстая кишка, миндалина, гематологический
	Торовирусы	тонкая кишка, толстая кишка, гематологический
15	Вирусы парагриппа	носоглотка, синус, миндалина, ротовая полость, гортань, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, оболочки головного мозга, гематологический, средостение
20	Вирус эпидемического паротита	слюнные железы, поджелудочная железа, головной мозг, спинной мозг, печень, семенники, гематологический, оболочки головного мозга, яичники, кость, сердце, почка, щитовидная железа, предстательная железа, молочная железа, суставы
25	Респираторно-синцитиальный вирус	носоглотка, миндалина, синус, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, средостение, гематологический, ротовая полость, плевра
30	Метапневмовирус человека	носоглотка, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, миндалина, синус, средостение, гематологический, ротовая полость, плевра, гортань, глаз, кожа, тонкая кишка, толстая кишка
35	Вирус кори	носоглотка, синус, гематологический, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, внутрибрюшинные лимфоузлы, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, печень, селезенка, лимфоузлы, кожа, тимус, глаз, ротовая полость, сердце
40	Вирус Хендра	головной мозг, оболочки головного мозга, легкое/трахея/бронхи, почка, гематологический, мышца,
45	Вирус Нипах	головной мозг, оболочки головного мозга, селезенка, лимфоузлы, тимус, легкое/трахея/бронхи, почки, головной мозг, спинной мозг, оболочки головного мозга, гематологический
	Вирус везикулярного	гематологический, мышца, ротовая полость, миндалина,

	стоматита	носоглоточные, лимфоузлы, тонкая кишка, толстая кишка
5	Вирус бешенства	кожа, оболочки головного мозга, головной мозг, спинной мозг, ротовая полость, носоглотка, слюнные железы, гематологический
	Лиссавирусы	головной мозг, спинной мозг
10	Вирус гриппа	носоглотка, горло, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, оболочки головного мозга, мышца, гематологический, средостение, мышца, синус, миндалина, ротовая полость, глаз, плевра, головной мозг, спинной мозг, слюнные железы, щитовидная железа, сердце
15	Вирус калифорнийского энцефалита	гематологический, головной мозг, оболочки головного мозга
20	Хантавирусы	гематологический, почка, глаз, кожа, ротовая полость, мышца, легкое/трахея/бронхи
	другие буниавирусы	головной мозг, гематологический, мышца, оболочки головного мозга, спинной мозг
25	Вирус лимфоцитарного хориоменингита	гематологический, мышца, лимфоузлы, кожа, головной мозг, оболочки головного мозга, семенники, кость
30	Вирус Ласса	носоглотка, головной мозг, спинной мозг, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, средостение, мышца, семенники, глаз, сердце,
	Вирус Мачупо	головной мозг, оболочки головного мозга, гематологический, мышца, глаз, кожа, лимфоузлы, носоглотка, тонкая кишка, толстая кишка
35	Вирус Джунин	головной мозг, оболочки головного мозга, гематологический, мышца, глаз, кожа, лимфоузлы, носоглотка, тонкая кишка, толстая кишка
40	Т-лимфотропные вирусы человека	гематологический, кожа, лимфоузлы, мышца, глаз, кость, легкое, прикорневые легочные лимфоузлы, спинной мозг, головной мозг
45	Полиовирусы	носоглотка, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные

5		лимфоузлы, тонкая кишка, шейные и внутрибрюшинные лимфоузлы, толстая кишка, гематологический, печень, селезенка, кожа, головной мозг, спинной мозг, оболочки головного мозга, сердце
10	Вирусы Коксаки	носоглотка, горло, ротовая полость, миндалина, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, средостение, поджелудочная железа, мышца, головной мозг, оболочки головного мозга, тонкая кишка, шейные и внутрибрюшинные лимфоузлы, толстая кишка, гематологический, селезенка, кожа, глаз, синус, печень, семенники, кость, плевра, слюнные железы, сердце
15		
20	Эховирусы	носоглотка, ротовая полость, миндалина, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, мышца, головной мозг, оболочки головного мозга, тонкая кишка, шейные и внутрибрюшинные лимфоузлы, толстая кишка, гематологический, средостение, селезенка, кожа, глаз, синус, печень, поджелудочная железа, семенники, кость, слюнные железы, сердце
25		
Другие энтеровирусы	легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы, оболочки головного мозга, головной мозг, кожа, сердце, суставы	
30	Вирус гепатита А	тонкая кишка, толстая кишка, гематологический, печень, селезенка, головной мозг, спинной мозг, желчный пузырь, поджелудочная железа, почка
35	Риновирусы	носоглотка, синус, ротовая полость, миндалина, горло, легкое/трахея/бронхи, прикорневые легочные лимфоузлы
Норовирусы и другие калицивирусы	тонкая кишка, толстая кишка	
40	Астровирусы	тонкая кишка, толстая кишка
	Пикобирнавирусы	тонкая кишка, толстая кишка
	Вирус гепатита Е	печень, тонкая кишка, толстая кишка, гематологический

Обобщенная информация из таблиц 6-9 обеспечивает широкое определение

патогенных организмов, которые можно использовать в составе антигенных композиций по изобретению, вместе с определением тканей или органов, в которых эти организмы патогенны, и, таким образом, обеспечивает соответствие между выбираемыми тканями или органами, в которых происходит инфекция гетерологичным организмом, и

организмами, которые можно использовать для получения антигенных составов для лечения патологического состояния.

В определенных вариантах осуществления патогенный организм, выбранный для применения в антигенных композициях по изобретению, может представлять собой 5 организм, который часто обуславливает острую инфекцию ткани или органа, в которых необходимо лечить гетерологичную инфекцию. В таблице 10 указаны бактериальные и вирусные патогенные организмы этого разряда вместе с тканями и органами, в которых они часто обуславливают инфекцию. Таким образом, в выбранных вариантах 10 осуществления инфекцию, происходящую в ткани, указанной в первом столбце таблицы 15 10, можно лечить антигенной композицией, содержащей антигенные детерминанты для одного или нескольких гетерологичных патогенных организмов, перечисленных во втором столбце таблицы 10. Например, инфекцию кожи можно лечить антигенной композицией, содержащей антигенные детерминанты одного или нескольких из следующих гетерологичных организмов: *Staphylococcus aureus*, бета-гемолитические 20 стрептококки групп А, В, С и G, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Pseudomonas aeruginosa*, вирусы кори, краснухи, ветряной оспы, эховирусы, вирусы Коксаки, аденоизиры, вирусы коровьей оспы, простого герпеса или парвовирус B19.

**Таблица 10: Частые причины острой инфекции (бактерии и вирусы) Для каждого участка тканей/органов**

Участок ткани/органа	Частые бактериальные или вирусные патогенные организмы конкретного участка ткани/органа
Кожа	<i>Staphylococcus aureus</i> , бета-гемолитические стрептококки групп А, В, С и G, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Corynebacterium ulcerans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> вирусы кори, краснухи, ветряной оспы, эховирусы, вирусы Коксаки, аденоизиры, вирусы коровьей оспы, простого герпеса, парвовирус B19

5	<b>Мягкие ткани</b> (т.е. жировая и мышечная) (например, саркома)	<i>Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens</i> , другие виды <i>Clostridium</i> вирусы гриппа, Коксаки
10	<b>Молочная железа</b>	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes</i>
15	<b>Лимфоузлы:</b> головы и шеи	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes</i> вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, аденоизуры, вирусы кори, краснухи, простого герпеса, Коксаки, ветряной оспы
20	<b>Лимфоузлы:</b> подмышечные/рук	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes</i> вирус кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, аденоизуры, вирус ветряной оспы
25	<b>Лимфоузлы:</b> средостенные	<i>Streptococcus viridans</i> , виды <i>Peptococcus</i> , виды <i>Peptostreptococcus</i> , виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Fusobacterium</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> вирусы кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, аденоизуры
30	<b>Лимфоузлы:</b> легких	<i>Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenza, Chlamydophila pneumoniae, Bordetella pertussis, Mycobacterium tuberculosis</i> вирусы гриппа, аденоизуры, риновирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, вирус Коксаки
35	<b>Лимфоузлы:</b> внутрибрюшинные	<i>Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis</i> , виды <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus, Mycobacterium tuberculosis</i> вирусы кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, аденоизуры, вирусы гриппа, Коксаки
40	<b>Лимфоузлы:</b> паховые/ног	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes</i> вирусы кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса
45	<b>Гематологический</b>	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes</i> ,

	(например, лейкозы, множественная миелома)	коагулазонегативные стафилококки, виды <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella</i> , виды <i>Enterobacter</i> , виды <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , стрептококки группы В
5		вирусы кори, краснухи, ветряной оспы, эховирусы, вирусы Коксаки, аденоvирусы, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса
10		
15	<b>Кость</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , другие виды <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> , виды <i>Pseudomonas</i> , виды <i>Enterobacter</i> , виды <i>Proteus</i> , виды <i>Serratia</i>
20		парвовирус B19, вирусы краснухи, гепатита В
25	<b>Суставы</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , другие виды <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> , виды <i>Pseudomonas</i> , виды <i>Enterobacter</i> , виды <i>Proteus</i> , виды <i>Serratia</i> , <i>Neisseria gonorrhoea</i> , <i>salmonella species</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Hemophilus influenza</i>
30		парвовирус B19, вирусы краснухи, гепатита В <i>Scedosporium prolificans</i>
35	<b>Оболочки головного мозга</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> эховирусы, вирусы Коксаки, другие энтеровирусы, вирус эпидемического паротита
40	<b>Головной мозг</b>	виды <i>Streptococcus</i> (включая <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i> ), <i>Staphylococcus aureus</i> , виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Prevotella</i> , виды <i>Proteus</i> , <i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella</i> , виды <i>Pseudomonas</i> , виды <i>Enterobacter</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> вирусы Коксаки, эховирусы, полиовирусы, другие энтеровирусы, вирусы эпидемического паротита, простого герпеса, ветряной оспы, flaviviruses, буниавирусы
45	<b>Спинной мозг</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus</i>

5

*pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes, Borrelia burgdorferi*

10

вирусы Коксаки, эховирусы, полиовирусы, другие энтеровирусы, вирусы эпидемического паротита, простого герпеса, ветряной оспы, флавивирусы, буниавирусы

15

**Глаз/Орбита**

*Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus milleri, Escherichia coli, Bacillus cereus, Chlamydia trachomatis, Haemophilus influenza, виды Pseudomonas, виды Klebsiella, Treponema pallidum*

20

аденовирусы, вирусы простого герпеса, ветряной оспы, цитомегаловирус

**Слюнные железы**

*Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans (например, Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans), виды Peptostreptococcus, виды Bacteroides и другие оральные анаэробы*

30

вирусы эпидемического паротита, гриппа, энтеровирусы, вирус бешенства

35

**Ротовая полость**

*Prevotella melaninogenicus, анаэробные стрептококки, Streptococcus viridans, виды Actinomyces, виды Peptostreptococcus, виды Bacteroides и другие оральные анаэробы*

вирус простого герпеса, вирусы Коксаки, Эпштейна-Барр

40

**Миндалина**

*Streptococcus pyogenes, В-гемолитические стрептококки групп С и G*

риновирусы, вирусы гриппа, коронавирусы, адено-вирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус простого герпеса

45

**Синус**

*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis, а-стрептококки, анаэробные бактерии (например, виды *Prevotella*), *Staphylococcus aureus**

риновирусы, вирусы гриппа, адено-вирусы, вирусы парагриппа

45

**Носоглотка**

*Streptococcus pyogenes, В-гемолитические стрептококки*

5

10

15

20

25

30

35

40

45

	групп С и G
	риновирусы, вирусы гриппа, коронавирусы, адено-вирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус простого герпеса
Щитовидная железа	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> вирусы эпидемического паротита, гриппа
Гортань	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> риновирусы, вирусы гриппа, вирусы парагриппа, адено-вирусы, коронавирусы, метапневмовирус человека
Трахея	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> вирусы парагриппа, гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, адено-вирусы
Бронхи	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> вирусы гриппа, адено-вирусы, риновирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, вирус Коксаки
Легкое	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> вирусы гриппа, адено-вирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа
Плевра	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , виды <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , виды <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> вирусы гриппа, адено-вирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа
Средостение	<i>Streptococcus viridans</i> , виды <i>Peptococcus</i> , виды <i>Peptostreptococcus</i> , виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Fusobacterium</i> вирусы кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус

5

10

15

20

25

30

35

40

45

	<b>Сердце</b>	виды <i>Streptococcus</i> (включая <i>S. mitior</i> , <i>S. bovis</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. anginosus</i> ), виды <i>Enterococcus</i> , виды <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , виды <i>Salmonella</i>
		энтеровирусы, вирусы Коксаки, эховирусы, полиовирусы, аденоовирусы, вирусы эпидемического паротита, кори, гриппа
	<b>Пищевод</b>	виды <i>Actinomyces</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , виды <i>Streptococcus</i>
		цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, ветряной оспы
	<b>Желудок</b>	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
		цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, Эпштейна-Барр, ротавирусы, норовирусы, аденоовирусы
	<b>Тонкая кишка</b>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Salmonella enteriditis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i>
		аденоовирусы, астровирусы, калицивирусы, норовирусы, ротавирусы, цитомегаловирус
	<b>Толстая кишка/Прямая кишка</b>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Salmonella enteriditis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i>
		аденоовирусы, астровирусы, калицивирусы, норовирусы, ротавирусы, цитомегаловирус
	<b>Анус</b>	<i>Streptococcus pyogenes</i> , виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Fusobacterium</i> , анаэробные стрептококки, виды <i>Clostridium</i> , <i>E. coli</i> , виды <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Treponema pallidum</i>
		вирус простого герпеса
	<b>Промежность</b>	<i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella</i> , виды <i>Enterococcus</i> , виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Fusobacterium</i> , виды <i>Clostridium</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , анаэробные <i>Streptococcus</i> , виды

		<i>Clostridium, E. coli</i> , виды <i>Enterobacter</i>
		вирус простого герпеса
5	<b>Печень</b>	<i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella, Streptococcus (anginosus</i> группа), виды <i>Enterococcus</i> , другие <i>Streptococcus viridans</i> , виды <i>Bacteroides</i>
10		вирусы гепатита А, Эпштейна-Барр, простого герпеса, эпидемического паротита, краснухи, кори, ветряной оспы, Коксаки, аденоизирусы
15	<b>Желчный пузырь</b>	<i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella</i> , виды <i>Enterobacter</i> , энтерококки, виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Fusobacterium</i> , виды <i>Clostridium, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri</i>
20	<b>Желчный протоки</b>	<i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella</i> , виды <i>Enterobacter</i> , виды <i>Enterococcus</i> , виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Fusobacterium</i> , виды <i>Clostridium, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri</i>
25		вирусы гепатита А, Эпштейна-Барр, простого герпеса, эпидемического паротита, краснухи, кори, ветряной оспы, Коксаки, аденоизирусы
30	<b>Поджелудочная железа</b>	<i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella</i> , виды <i>Enterococcus</i> , виды <i>Pseudomonas</i> , виды <i>Staphylococcus</i> , виды <i>Mycoplasma, Salmonella typhi</i> , виды <i>Leptospirosis</i> , виды <i>Legionella</i>
		вирусы эпидемического паротита, Коксаки, гепатита В, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 2, ветряной оспы
35	<b>Селезенка</b>	виды <i>Streptococcus</i> , виды <i>Staphylococcus</i> , виды <i>Salmonella</i> , виды <i>Pseudomonas, Escherichia coli</i> , виды <i>Enterococcus</i>
		вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, аденоизирусы, вирусы кори, краснухи, Коксаки, ветряной оспы
40	<b>Надпочечник</b>	виды <i>Streptococcus</i> , виды <i>Staphylococcus</i> , виды <i>Salmonella</i> , виды <i>Pseudomonas, Escherichia coli</i> , виды <i>Enterococcus</i>
		вирус ветряной оспы
45	<b>Почка</b>	<i>Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris</i> , виды

		<i>Providentia</i> , виды <i>Morganella</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5		вирус ВК, вирус эпидемического паротита
	<b>Мочеточник</b>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , виды <i>Providentia</i> , виды <i>Morganella</i> , виды <i>Enterococcus</i>
10		<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , виды <i>Providentia</i> , виды <i>Morganella</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Corynebacterium jekeum</i>
	<b>Мочевой пузырь</b>	аденовирусы, цитомегаловирус
15		<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella</i> , виды <i>Proteus</i> , виды <i>Enterococcus</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , виды <i>Peptococcus</i> , виды <i>Peptostreptococcus</i> , виды <i>Fusobacterium</i> , виды <i>Clostridium</i>
20		<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
25		<i>Escherichia coli</i> , виды <i>Klebsiella</i> , виды <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , виды <i>Enterococcus</i> , виды <i>Pseudomonas</i> , виды <i>Corynebacterium</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> вирус простого герпеса
30		<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , виды <i>Staphylococcus</i> , виды <i>Streptococcus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> вирусы эпидемического паротита, Коксаки, лимфоцитарного хориоменингита
35		<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema pallidum</i> вирусы простого герпеса, папилломы человека
40		<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Gardenerella vaginalis</i> , виды <i>Prevotella</i> , виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Peptococcus</i> виды <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i>
45		<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Gardenerella vaginalis</i> , виды <i>Prevotella</i> , виды <i>Bacteroides</i> , виды <i>Peptococcus</i> , виды <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i>

5	<b>Шейка матки</b>	<i>Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum</i>
		вирус простого герпеса
10	<b>Влагалище</b>	<i>Gardenerella vaginalis, виды Prevotella, виды Bacteroides, виды Peptococcus, Escherichia coli, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis, Treponema pallidum,</i>
		вирус простого герпеса
15	<b>Наружные женские половые органы</b>	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Treponema pallidum</i>
		вирус простого герпеса

15 В выбранных вариантах осуществления конкретные патогенные микроорганизмы подходят для лечения конкретных патологий, ассоциированных с гетерологичными микробными инфекциями, происходящими в ткани или органе, в которых организм является патогенным, примеры выбранных вариантов осуществления приведены в 20 таблице 10. Они представляют собой иллюстративные варианты осуществления и не являются исчерпывающим списком альтернативных составов для применения по изобретению.

25 Конкретные организмы, которые часто обуславливают инфекцию в конкретных ткани или органе, в зависимости от географического положения могут варьировать. Например, *Mycobacterium tuberculosis* является более частой причиной легочной инфекции в определенных географических положениях и популяциях, чем в других, и, таким образом, несмотря на то, что *M. tuberculosis* в определенных географических положениях и у определенных групп населения может не являться частым патогенным организмом легких, он может являться частым патогенным организмом легких для других. Таким 30 образом, таблица 10 не является исчерпывающим списком частых патогенных организмов для всех географических положений и групп населения. Следует понимать, что клинический микробиолог, специализирующийся в данной области, может определить частые в конкретных географической области или группы населения в конкретных участках тканей или органах патогенные виды по изобретению. Для 35 применения в ветеринарии, конечно, существуют конкретные патогенные организмы, которые являются частыми в выбранных тканях выбранных видов, и это также может варьировать в зависимости от географического положения.

40 В выбранных вариантах осуществления изобретение включает диагностические этапы для оценки предшествующего контакта пациента с патогенными микроорганизмами. Например, диагностические этапы могут включать анализ истории болезни (анамнеза) контакта с выбранными патогенными организмами и/или оценку иммунного ответа пациента на выбранный патогенный организм. Например, можно проводить серологический тест в сыворотке пациента для детекции антител на выбранные патогенные организмы. По этому аспекту изобретения антигенные 45 детерминанты выбранного патогенного микроорганизма можно выбирать для применения в иммуногенной композиции для выбранного пациента на основе диагностических показаний, что у пациента был один или несколько предшествующих контактов с патогенным организмом, например, на основании присутствия антител к антигенным детерминантам этого патогенного организма в сыворотке пациента.

В дополнительных выбранных вариантах осуществления изобретение включает диагностические этапы для оценки иммунного ответа пациента на лечение выбранной иммуногенной композицией. Например, диагностические этапы могут включать оценку иммунного ответа пациента на антигенные детерминанты этой иммуногенной

- 5 композиции, например, с использованием серологического теста с детекцией антител к этим антигенным детерминантам. По этому аспекту изобретения лечение выбранной иммуногенной композицией можно продолжать, если оценка указывает на то, что присутствует активный иммунный ответ на антигенные детерминанты этой композиции, и лечение можно прерывать и можно начинать альтернативное лечение другой
- 10 иммуногенной композицией, если оценка указывает на то, что существенного активного иммунного ответа на антигенные детерминанты иммуногенной композиции нет.

В выбранных вариантах осуществления патогенный микроорганизм, выбираемый для применения в антигенных композициях по изобретению, может представлять собой патогенный микроорганизм, являющейся наиболее частой причиной острой инфекции

- 15 в ткани или органе, в которых необходимо лечить гетерологичную инфекцию. Например, для лечения патологий, ассоциированных с инфекциями кости, видами бактерий, выбираемыми при лечении инфекций, обуславливаемых гетерологичными организмами, могут являться *Staphylococcus aureus*; при лечении инфекций в ткани легкого, для лечения инфекций, обуславливаемых гетерологичными организмами, можно выбирать
- 20 *Streptococcus pneumoniae*; при лечении инфекций молочной железы, для лечения инфекций, обуславливаемых гетерологичными организмами, можно выбирать *Staphylococcus aureus*; при лечении инфекций почек или мочевого пузыря, для лечения инфекций, обуславливаемых гетерологичными организмами, можно выбирать *Escherichia coli*; и при лечении инфекций толстой кишки, видами бактерий, выбираемыми для лечения
- 25 инфекций, обуславливаемых гетерологичными организмами, могут являться *Escherichia coli*. Следует понимать, что клинический микробиолог, квалифицированный в данной области, может определить наиболее частые патогенные виды, бактериальные или вирусные, для каждого конкретных ткани или органа по изобретению. В выбранных вариантах осуществления для лечения гетерологичных инфекций конкретных ткани
- 30 или органа используют антигенные детерминанты только наиболее частых для этих ткани или органа патогенных организмов. В альтернативных вариантах осуществления антигенные детерминанты наиболее частых для конкретных ткани или органа патогенных организмов можно использовать в комбинации с антигенными
- 35 детерминантами других патогенных организмов, известных, как патогенные в этих конкретных ткани или органе, предпочтительно выбирая из более частых патогенных организмов.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к антигенным композициям, в которых используют пороговую долю антигенных детерминант, выбираемых по изобретению, относительно любых других антигенных детерминант в

- 40 композиции. Например, антигенные композиции могут содержать более X% антигенных детерминант, получаемых из патогенных видов (или частых патогенных видов или наиболее частых патогенных видов), где X может представлять собой, например, 10, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 100 (или любое числовое значение от 10 до 100). Например, в антигенной композиции для патогенных микроорганизмов, которые патогенны (или
- 45 часто патогенны или наиболее часто патогенны) для конкретных органа или ткани пациента, в которых происходит гетерологичная инфекция могут быть специфичными по меньшей мере X% антигенных детерминант. Используя альтернативную систему измерений общего количества патогенных микроорганизмов в антигенной композиции,

можно выбрать, чтобы по меньшей мере X% являлись патогенными микроорганизмами, которые патогенны (или часто патогенны или наиболее часто патогенны) для конкретных органа или ткани пациента, в которых происходит гетерологичная микробная инфекция. Таким образом, в определенных вариантах осуществления

5 антигенные композиции может состоять по существу из антигенных детерминант одного или нескольких патогенных микроорганизмов, каждый из которых патогенен (или часто патогенен или наиболее часто патогенее) для конкретных органа или ткани пациента, в которых происходит гетерологичная инфекция.

В определенных вариантах осуществления изобретение для применения в качестве

10 лечебных средств против инфекций, обуславливаемых гетерологичными микроорганизмами, включает использование бактериальных или вирусных вакцин или составов, которые одобрены для других целей (например, вакцины против полиомиелита, вакцины против *H. influenza*, вакцины против менингококков, вакцины против

15 пневмококков, вакцины против гриппа, вакцины против гепатита В, вакцины против гепатита А, вакцины против дифтерии, вакцины против столбняка, вакцины против коклюша, вакцины против кори, вакцины против эпидемического паротита, вакцины против краснухи, вакцины против ветряной оспы, вакцины BCG, вакцины против холеры, вакцины против японского энцефалита, вакцины против бешенства, тифозной вакцины, вакцины против желтой лихорадки, вакцины против оспы и т.д.), выбирая

20 вакцину, содержащую патогенный организм (или антигенную составляющую патогенного организма), патогенный для конкретных органа или ткани пациента, у которого происходит гетерологичная инфекция, учитывая таблицы 6-10. Например, вакцину против *S. pneumoniae*, или вакцину из целых клеток, или вакцину, содержащую один или несколько антигенных компонентов *S. pneumoniae* (например, 23-валентную

25 пневмококковую полисахаридную вакцину), можно использовать для лечения гетерологичной инфекции в любом из указанных ниже участков, для которых *S. pneumoniae* в таблице 10 приведена как частый патогенный организм: прикорневые легочные лимфоузлы, кость, оболочки головного мозга, спинной мозг, глаз/орбита, синус, щитовидная железа, бронхи, легкие, плевра или брюшина. В качестве

30 дополнительного примера вакцину против гепатита В можно использовать для лечения гетерологичной инфекции в любом из приведенных ниже участков, для которых вирус гепатита В в таблице 9 указан как патогенный организм, а именно: инфекции печени, поджелудочной железы или гематологические инфекции.

В определенных вариантах осуществления выбранные композиции и способы

35 конкретно исключены из объема изобретения. Например, использование состава антигенов конкретного патогенного микроорганизма при лечении патологии, ассоциированной с инфекцией этого организма. Например, выбранные варианты осуществления исключают использование вакцин PVF или MRV для лечения легочных инфекций, обуславливаемых организмами, которые присутствуют в этих составах.

40 Пример 1: Исследования на мышах

Пример 1а: Иллюстрация влияния антигенной композиции инактивированных нагреванием *Klebsiella pneumoniae* на популяции моноцитов/макрофагов и дендритных клеток у мышей.

В этом примере использовали следующие способы и материалы:

45 Мыши. Самок мышей C57BL/6 в возрасте 7-8 недель для этих исследований заказывали в Harlan Labs (Livermore, CA).

Антитела и реагенты. В этом примере использовали следующие антитела:

антитело к I-A/I-E с FITC (МНС класса II; M5/114,15,2); антитело к Gr-1 с PE (RB6-

8C5); антитело к CD11b с PerCP-Cy5 (M1/70); антитело к CD11c с APC (N418); антитело к CD4 с FITC (GK1,5); антитело к NK1.1 с PE (PK136); антитело к CD8a с eFluor780 (53-6,7); антитело к CD44 с APC (IM7). Все антитела приобретали в eBioscience (San Diego, CA). Либеразу TM и ДНКазу I приобретали в Roche. Все среды приобретали в HyClone (Fisher).

Обработка антигенными композициями. Убитые нагреванием *K. pneumoniae* с фенолом (KO12 [OD<sub>600</sub> 5,0 единиц]) разбавляли 1/10 в PBS, содержащем 0,4% фенола, и на сутки 0, 2, 4 и 6 4 мышам подкожно инъектировали 100 мкл. Контрольным мышам (n=5) на сутки 0, 2, 4 и 6 инъектировали PBS.

Бронхоальвеолярный лаваж. На сутки 7 мышей умерщвляли и проводили бронхоальвеолярный лаваж (BAL), обрабатывая трахею после вставки катетера 22G, с прикрепленным 1 мл шприцом. В легкие инъектировали 1 мл PBS, и их выделяли, и помещали в 1,5 мл микроцентрифужные пробирки. Затем легкие еще 3 раза промывали 1 мл PBS и жидкости объединяли. Первый смыв каждой мыши центрифугировали при 400×g и супернатант замораживали для анализа цитокинов. Последние 3 мл смывной жидкости центрифугировали и клетки объединяли с клеточным осадком после первого смыва. Клетки подсчитывали и окрашивали антителами, специфичными к МНС класса II, Ly6G/C, CD11b и CD11c. После окрашивания клетки промывали и анализировали на проточном цитометре FACS Calibur.

Ферментативное расщепление легких. После проведения BAL легкие помещали в 5 мл RPMI, содержащей 417,5 мкг/мл либеразы TL (Roche) и 200 мкг/мл ДНКазы I (Roche). Затем легкие расщепляли при 37°C в течение 30 минут. После расщепления легкие пропускали через 70 мкм клеточный фильтр с получением суспензии единичных клеток. Затем клетки центрифугировали, промывали, ресуспенсировали в буфере FACS (PBS с 2% ЭТС и 5 мМ ЭДТА) и подсчитывали. После подсчета клетки окрашивали и анализировали посредством FACS с использованием тех же антител, что и для клеток после BAL.

Перитонеальный лаваж. После BAL в брюшину мышей инъектировали 1 мл PBS с использованием 1 мл шприца с прикрепленной 25G иглой. Брюшко массировали в течение 1 минуты и из брюшины выделяли 0,5 мл PBS с использованием пипетки 1 мл. Промывную жидкость помещали в 1,5 мл центрифужную пробирку, центрифугировали при 400×g в течение 5 минут и до окрашивания и анализа FACS ресуспенсировали в буфере для FACS.

Анализ селезенки и лимфоузлов. После BAL и перитонеального лаважа выделяли селезенку и дренирующие лимфоузлы и помещали в PBS. Селезенку разрушали посредством продавливания через 70 мкм клеточный фильтр (Fisher), а лимфоузлы разрушали с использованием резинового конца плунжера из 1 мл шприца. После разрушения суспензию единичных клеток из селезенки и лимфоузлов центрифугировали, однократно промывали буфером для FACS и перед подсчетом, окрашиванием и анализом FACS ресуспенсировали в буфере для FACS.

Анализ FACS. Клетки окрашивали на льду в течение 20 минут в 96-луночных планшетах с использованием 50 мкл антител, разведенных в буфере для FACS. Через 20 минут в лунки добавляли 100 мкл буфера для FACS и планшеты центрифугировали при 400×g в течение 5 минут. Затем среды удаляли и клетки промывали еще 1 раз буфером для FACS. После последней промывки клетки ресуспенсировали в 200 мкл буфера для FACS и получали данные с использованием проточного цитометра FACS Calibur (BD). Для всех образцов получали минимум 20000 живых объектов за исключением BAL, где получали минимум 5000 объектов.

В этом примере получали указанные далее результаты.

Нормальных мышей на сутки 0, 2, 4 и 6 обрабатывали антигенной композицией K. pneumoniae. На сутки 7 мышей умерщвляли и смыв после бронхоальвеолярного лаважа, ткань легких, жидкость после перitoneального лаважа, лимфоузлы и селезенку

5 анализировали на изменения моноцитов и макрофагов. Наблюдали увеличение количества ассоциированных с острым воспалением моноцитов/макрофагов крови, определяемых по высокой экспрессии CD11b и Gr-1 (тот же маркер, что и Ly6c) и F4/80 в лимфоузлах, дренирующих участок инъекции антигенной композиции K. pneumoniae (см.: фигуру 1A). Эти ассоциированные с острым воспалением моноциты/макрофаги 10 также экспрессируют очень высокие уровни молекул МНС класса II, что позволяет предполагать экспонирование бактериальных антигенов. Важно, что обработка мышей антигенной композицией K. pneumoniae в течение одной недели приводила к заметному увеличению частоты ассоциированных с острым воспалением моноцитов в смыве после бронхоальвеолярного лаважа и в легких (например, являющийся мишенью орган), но 15 не в селезенке или брюшине обработанных мышей, что позволяет предполагать, что обработка может индуцировать специфический хоминг моноцитов в легкие без воздействия на другие органы (см.: фигуру 1B). Моноциты в легких могут дифференцироваться в дендритные клетки (DC) и в соответствии с наблюдениями авторов изобретения заметного увеличения накопления моноцитов, также наблюдалось 20 заметное увеличение частоты клеток с маркерами зрелых DC (см.: фигуру 1C).

Как представлено на фигуре 1, обработка антигенной композицией K. pneumoniae в течение 7 суток приводила к заметному увеличению в легких мышей (по сравнению с обработкой плацебо = PBS) ассоциированных с острым воспалением моноцитов и дендритных клетках. Как проиллюстрировано на фигуре 1, мышей обрабатывали 25 антигенной композицией K. pneumoniae или PBS на сутки 0, 2, 4 и 6. На сутки 7 мышей умерщвляли и посредством проточной цитометрии определяли общее количество А) и В) воспалительных моноцитов (CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки) и С) дендритных клеток (CD11c+ МНС класса II+ клетки) в легких и селезенке. Величины ошибок, приведенные на А), представляют среднее 4-5 мышей в группе.

30 Пример 1В. Иллюстрация влияния антигенной композиции инактивированных нагреванием Klebsiella pneumoniae и антигенной композиции инактивированных нагреванием E. coli на популяции моноцитов/макрофагов, дендритных клеток и эффекторных клеток у мышей

В этом примере использовали следующие способы и материалы:

35 **Мыши.** Самок мышей C57BL/6 в возрасте 7-8 недель для этих исследований заказывали в Harlan Labs (Livermore, CA).

Антитела и реагенты. Использовали следующие антитела: антитело к I-A/I-E с FITC (МНС класса II; M5/114,15,2); антитело к Gr-1 с PE (RB6-8C5); антитело к CD11b с PerCP-Cy5 (M1/70); антитело к CD11c с APC (N418); антитело к CD4 с FITC (GK1,5); антитело 40 к NK1.1 с PE (PK136); антитело к CD8a с eFluor780 (53-6,7); антитело к CD44 с APC (IM7). Все антитела приобретали в eBioscience (San Diego, CA). Либеразу ТМ и ДНКазу I приобретали в Roche. Все среды приобретали в HyClone (Fisher).

Обработка антигенными композициями. Убитые нагреванием K. pneumoniae с фенолом (K. pneumoniae; партия KO12; OD<sub>600</sub> 5,0 единиц) разбавляли 1/10 в PBS, содержащем 45 0,4% фенола, и на сутки 0, 2, 4 и 6 5 мышам подкожно инъектировали 100 мкл. Убитые нагреванием E. coli (партия; OD<sub>600</sub> 5,0 единиц) разбавляли 1/10 в PBS, содержащем 0,4% фенола, и на сутки 0, 2, 4 и 6 5 мышам подкожно инъектировали 100 мкл. Контрольным

мышам (n=5) на сутки 0, 2, 4 и 6 инъецировали PBS.

Бронхоальвеолярный лаваж. На сутки 7 мышей умерщвляли и проводили бронхоальвеолярный лаваж (BAL), обрабатывая трахею после вставки катетера 22G, с прикрепленным 1 мл шприцом. В легкие инъецировали 1 мл PBS, и их выделяли, и

5 помещали в 1,5 мл микроцентрифужные пробирки. Затем легкие еще 3 раза промывали 1 мл PBS и жидкости объединяли. Первый смыв каждой мыши центрифугировали при 400×g и супернатант замораживали для анализа цитокинов. Последние 3 мл смывной жидкости центрифугировали и клетки объединяли с клеточным осадком после первого смыва. Клетки подсчитывали и окрашивали антителами, специфичными к МНС класса 10 II, Ly6G/C, CD11b и CD11c. После окрашивания клетки промывали и анализировали на проточном цитометре FACS Calibur.

Ферментативное расщепление легких. После проведения BAL легкие помещали в 5 мл RPMI, содержащей 417,5 мкг/мл либеразы TL (Roche) и 200 мкг/мл ДНКазы I (Roche). Затем легкие расщепляли при 37°C в течение 30 минут. После расщепления легкие

15 пропускали через 70 мкм клеточный фильтр с получением суспензии единичных клеток. Затем клетки центрифугировали, промывали, ресуспенсировали в буфере FACS (PBS с 2% ЭТС и 5 мМ ЭДТА) и подсчитывали. После подсчета клетки окрашивали и анализировали посредством FACS с использованием тех же антител, что и для клеток после BAL.

20 Перитонеальный лаваж. После BAL в брюшину мышей инъецировали 1 мл PBS с использованием 1 мл шприца с прикрепленной 25G иглой. Брюшко массировали в течение 1 минуты и из брюшины выделяли 0,5 мл PBS с использованием пипетки 1 мл. Промывную жидкость помещали в 1,5 мл центрифужную пробирку, центрифугировали при 400×g в течение 5 минут и до окрашивания и анализа FACS ресуспенсировали в 25 буфере для FACS.

Анализ селезенки и лимфоузлов. После BAL и перитонеального лаважа выделяли селезенку и дренирующие лимфоузлы и помещали в PBS. Селезенку разрушали посредством продавливания через 70 мкм клеточный фильтр (Fisher), а лимфоузлы разрушали с использованием резинового конца плунжера из 1 мл шприца. После 30 разрушения суспензию единичных клеток из селезенки и лимфоузлов центрифугировали, однократно промывали буфером для FACS и перед подсчетом, окрашиванием и анализом FACS ресуспенсировали в буфере для FACS.

40 Анализ FACS. Клетки окрашивали на льду в течение 20 минут в 96-луночных планшетах с использованием 50 мкл антител, разведенных в буфере для FACS. Через 20 минут в лунки добавляли 100 мкл буфера для FACS и планшеты центрифугировали 40 при 400×g в течение 5 минут. Затем среды удаляли и клетки промывали еще 1 раз буфером для FACS. После последней промывки клетки ресуспенсировали в 200 мкл буфера для FACS и получали данные с использованием проточного цитометра FACS Calibur (BD). Для всех образцов получали минимум 20000 живых объектов за исключением BAL, где получали минимум 5000 объектов.

В этом примере получали указанные далее результаты.

Как проиллюстрировано на фигуре 2, мышей обрабатывали на сутки 0, 2, 4 и 6 антигенной композицией K. pneumoniae, антигенной композицией E. coli или PBS. На сутки 7 мышей умерщвляли и посредством проточной цитометрии в смыве после 45 перитонеального лаважа, легких, лимфоузлах и селезенке определяли общее количество воспалительных моноцитов (CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клетки) и дендритных клеток (CD11c<sup>+</sup>МНС класса II<sup>+</sup>-клетки). Величины ошибок на фигуре 18 представляют стандартное отклонение 5 мышей. \*Значение p<0,05 с использованием критерия Стьюдента.

На фигуре 2 проиллюстрировано, что обработка антигенной композицией K. pneumoniae, но не обработка антигенной композицией E. coli, значительно увеличивала количество моноцитов и DC в легких мышей. В отличие от легких, K. pneumoniae не приводили к увеличению количества моноцитов в брюшине мышей, тогда как E. coli приводили. Важно отметить, что в селезенках мышей, обработанных K. pneumoniae или E. coli, наблюдалось только незначительное увеличение количества воспалительных моноцитов и не наблюдалось увеличения количества DC, что позволяет предполагать, что действие лечения не является системным и, фактически, специфично для конкретного участка органа. В дополнение к наблюдению за действием обработки на воспалительные 10 моноциты и DC в легких мышей, авторы также наблюдали за изменениями других лейкоцитов, таких как цитотоксические CD8<sup>+</sup>-T-клетки, хелперные CD4<sup>+</sup>-T-клетки, и естественные клетки-киллеры (NK).

На фигуре 3 проиллюстрировано, что антигенная композиция K. pneumoniae, но не PBS или антигенная композиция E. coli, приводила к заметному увеличению частоты 15 и общих количеств NK клеток, CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-T-клеток в легких у обработанных мышей. Этот пример демонстрирует, что подкожная инъекция убитых видов бактерий, которые в норме обуславливают легочную инфекцию, может способствовать накоплению лейкоцитов в легких без наличия воспаления в этом участке. Кроме того, он 20 демонстрирует, что это действие специфично для указанного участка и что оно специфично для бактериальных составляющих используемого лечебного средства.

Как проиллюстрировано на фигуре 3, мышей обрабатывали на сутки 0, 2, 4 и 6 антигенной композицией K. pneumoniae, антигенной композицией E. coli или PBS, На сутки 7 мышей умерщвляли и посредством проточной цитометрии определяли 25 количество CD4<sup>+</sup>-T-клеток, CD8<sup>+</sup>-T-клеток и естественных клеток-киллеров (NK). Величины ошибок представляют стандартное отклонение для значений, получаемых у 5 мышей в группе. \*Значение p<0,05 с использованием критерия Стьюдента.

Пример 1С. Иллюстрация действия нагревания, облучения и инактивации фенолом на антигенные композиции K. pneumoniae, включая накопление лейкоцитов в легких 30 мышей и действие фенола в качестве консерванта.

В этом примере использовали следующие способы и материалы:

**Мыши.** Самок мышей C57BL/6 в возрасте 7-8 недель для этих исследований заказывали в Harlan Labs (Livermore, CA).

**Антигенные композиции.** В настоящем исследовании использовали антигенную 35 композицию убитых нагреванием K. pneumoniae с фенолом (КО12), антигенную композицию убитых нагреванием K. pneumoniae без фенола (КО25), антигенную композицию облученных K. pneumoniae без фенол (КО24) и антигенную композицию убитых фенолом K. pneumoniae без фенола (КО25). Концентрации всех бактериальных составов составляли 5,0 единиц оптической плотности в солевом растворе. Для 40 разведения 1/10 1 мл бактериального состава добавляли к 9 мл DPBS и перемешивали сразу же, а затем еще раз перед инъекцией. Для разведения антигенной композиции убитых нагреванием Klebsiella pneumoniae с фенолом разведения проводили, как указано выше, с использованием 45 раствора DPBS, содержащего 0,4% фенола (масс./об.). Для получения 0,4% фенола в DPBS сначала получали 5% раствор фенола, добавляя 0,5 г твердого фенола (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) в 10 мл DPBS (Hyclone, Logan, UT). Этот раствор фильтровали через 0,22 мкм фильтр (Millipore, Billerica, MA) и хранили при 4°C. Непосредственно

перед применением разбавляли 1 мл 5% раствора фенол в 12,5 мл DPBS и использовали для получения бактериальных составов.

Обработка антигенными композициями. По 5 мыши в группе подкожно обрабатывали на сутки 0, 2, 4 и 6 0,1 мл антигенной композиции убитых нагреванием *K. pneumoniae*, разбавленной 1/10 в PBS или PBS с 0,4% фенолом, 0,1 мл антигенной композиции облученных *K. pneumoniae*, разбавленной 1/10 в PBS или антигенной композицией инактивированных фенолом *K. pneumoniae*, разбавленной 1/10 в PBS или PBS с 0,4% фенолом. На сутки 7 мышей умерщвляли и анализировали накопление лейкоцитов в легких как в примере 1В.

10 В этом примере получали следующие результаты:

В этом примере для сравнения эффективности антигенных композиции *K. pneumoniae*, инактивированных различивши способами, авторы в качестве идентификатора эффективности использовали накопление лейкоцитов в легких. Фигура 4 иллюстрирует, что для антигенных композиций убитых нагреванием и убитых фенолом *K. pneumoniae* добавление фенола (0,4%) в качестве консерванта увеличивало эффективность, как измеряли по накоплению клеток. В определенных вариантах осуществления небольшое количество фенола (т.е., 0,4% в качестве консерванта) может стабилизировать компонент бактериальной клеточной стенки, например, компонент, который важен для распознавания антигенного профиля и активации оптимального направленного ответа.

15 20 При сравнении 3 составов, содержащих в качестве консерванта фенол (т.е., убитые нагреванием, убитые фенолом и убитые радиацией), антигенная композиция облученных *K. pneumoniae* приводила к наибольшему накоплению в легких ассоциированных с острым воспалением моноцитов, DC, NK-клеток и Т-клеток с последующей антигенной композицией убитых фенолом *K. pneumoniae*, с антигенной композицией убитых

25 нагреванием *K. pneumoniae*, приводящей к наименьшему накоплению клеток.

Как проиллюстрировано на фигуре 4, мышей на сутки 0, 2, 4 и 6 обрабатывали антигенной композицией *K. pneumoniae*, инактивированных нагреванием с консервантом фенолом (HKWP) или без (HKpr), инактивированных фенолом с консервантом фенолом (PKWP) или без (PKpr) или антигенной композицией *K. pneumoniae*, инактивированных облучением с консервантом фенолом (IRWP). На сутки 7 мышей умерщвляли и посредством проточной цитометрии определяли общие количества (A) воспалительных моноцитов (CD11b+ Gr-1+) и DC (CD11c+ Iab+) или (B) CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, CD8<sup>+</sup>-Т-клеток и естественный клеток-киллеров (NK). Величины ошибок представляют стандартные отклонения значений для 5 мышей в группе. \*Значение p<0,05 по сравнению с мышами, обрабатываемыми IRWP с использованием критерия Стьюдента.

30 35 Пример 2: Исследования локализации

Фокусируясь на исследовании фенотипов M1/M2 в модели *in vivo*, описываемой в настоящем документе, которую использовали в сочетании с антигенными композициями, описываемыми в настоящем документе, проводили описываемые ниже эксперименты.

40 45 В кратком изложении, по 5 мыши в группе на сутки 0, 2, 4 и 6 обрабатывали PBS, антигенными композициями *E. coli* для толстой кишки или антигенными композициями *K. pneumoniae*. На сутки 7 эксперимента мышей умерщвляли и проводили бронхоальвеолярный лаваж. Затем легкие и проксимальный отдел толстой кишки выделяли и ферментативно расщепляли. После расщепления полученные клетки

промывали и окрашивали антителами, специфичными к I-A/I-E FITC (MHC класса II; M5/114,15,2); к Gr-1 PE (RB6-8C5\_); к CD11b PerCP-Cy5 (M1/70); к CD11c APC (N418).

Все антитела приобретали в eBioscience (San Diego, CA). Для определения общего количества клеток подсчитывали клетки легких (для толстой кишки подсчетов не

проводили, так как авторы не выделили равных количеств образцов толстой кишки). После окрашивания в течение 20 минут клетки отмывали и анализировали FACS. Каждая точка данных, приведенная на соответствующей фигуре 5, представляет собой частоту CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клеток в окне живых клеток одной мыши. Как представлено на фигуре 5, обработка антигенными композициями *E. coli* приводила к увеличенной частоте воспалительных моноцитов в толстой кишке обработанных мышей.

Кроме того и как представлено на фигуре 6, когда моноциты в легких исследовали экспериментальными способами, подробно описанными в настоящем документе, выявлено, что хотя частоту моноцитов в легких мышей увеличивают и антигенные композиции *E. coli*, и антигенные композиции *K. pneumoniae*, антигенные композиции *K. pneumoniae* при подсчете общих количеств являлись более эффективными. В отношении фигуры 6 крайняя левая панель демонстрирует частоту CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клеток (воспалительные моноциты) в легких; крайняя правая панель демонстрирует общее количество CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>-клеток в легких.

Пример 3: Противомикробная профилактика в легких

Пример 3а: Получаемый из *Klebsiella pneumoniae* антигенный состав (SSI) защищает от заражения легких *S. pneumoniae*.

Этот пример иллюстрирует, что препарат SSI полностью убитых *Klebsiella pneumonia*, подкожно вводимый мышам, индуцирует увеличение количества циркулирующих моноцитов и обеспечивает защиту от последующего заражения бактериями *Streptococcus pneumoniae*, вводимыми в носоглотку. *Streptococcus pneumoniae* или пневмококк является грамположительным, альфа-гемолитическим, аэробным представителем порядка *Lactobacillales*. В отличие от этого *Klebsiella pneumoniae* представляет собой грамотрицательный, неподвижный, инкапсулированный, ферментирующий лактозу, факультативный анаэробный представитель порядка *Enterobacteriales*. Эти организмы классифицируются в различных таксономических группах.

Мышей C57BL/6 предварительно обрабатывали посредством подкожной инъекции плацебо или состава *Klebsiella pneumonia* раз в двое суток в течение трех недель, затем заражали  $1 \times 10^9$  KOE *S. pneumoniae* P1547 и проводили наблюдение в течение 5 суток на признаки клинически выраженной инфекции. На сутки 5 мышей умерщвляли (умирающих мышей умерщвляли до наступления суток 5) и оценивали бактериальную нагрузку и иммунные параметры.

Как проиллюстрировано на фигуре 7А, мыши, обработанный составом *Klebsiella pneumoniae* были защищены от инфекции *S. pneumoniae* (5/5), тогда как обработанные плацебо мыши были только частично защищены (3/5). Кроме того, экспрессия генов TNF и MCP-1 в легких устойчивых мышей (обработанных SSI и плацебо) была выше, чему у обработанных плацебо мышей, которые поддавались инфекции. На фигуре 7В проиллюстрированы уменьшенные количества бактерий в носовой полости, легких и селезенке при обработке SSI.

Пример 3б: Полученный из *Klebsiella pneumoniae* антигенный состав (SSI) защищает от заражения легких *P. aeruginosa* или *S. pneumoniae*.

*Pseudomonas aeruginosa* (PA14,  $7,8 \times 10^8$  KOE/мышь) капельно вводили в легкие мышей C57B1/6 в возрасте 8-10 недель, предварительно обработанных 30 мкл PBS или SSI, сформулированным из полностью убитых *Klebsiella pneumoniae* раз в двое суток в течение 3 недель, с выживанием survival, как представлено на фигуре 9А. Как представлено на фигуре 9В, из 6 выживших на сутки 5 мышей в обработанной PBS группе бактерии в легких содержались у 3/6, а у обработанных SSI мышей бактерии в

легких содержались только у 2/10.

5 *Streptococcus pneumoniae* (P1542,  $4,1 \times 10^6$  КОЕ/мышь) капельно вводили в легкие мышей C57Bl/6 в возрасте 8-10 недель, предварительно обработанных 30 мкл PBS или SSI, сформулированным из полностью убитых *Klebsiella pneumoniae* раз в двое суток в течение 3 недель, с выживанием survival, как представлено на фигуре 10.

10 Этот пример иллюстрирует, что препарат SSI полностью убитых *Klebsiella pneumonia*, вводимый подкожно мышам, индуцирует профилактическую противомикробную активность против инфекции легких *Pseudomonas aeruginosa* или *S. pneumoniae*. Фигура 9 иллюстрирует значимо увеличенное выживание при заражении *Pseudomonas aeruginosa*, а фигура 10 иллюстрирует увеличенное выживание при заражении *S. pneumoniae*. Эти 15 данные иллюстрируют профилактику, опосредованную антигенней композицией одного из патогенных организмов легких, эффективной против двух гетерологичных патогенных организмов легких.

15 Пример 3с: Сравнение полученного из *Klebsiella pneumoniae* антигенного состава (SSI) и полученного из *E. coli* антигенного состава (SSI) в отношении защиты от заражения легких *S. pneumoniae* или *P. aeruginosa*.

20 В этом примере SSI *Klebsiella pneumoniae* (QBKPN) продемонстрировал статистически превосходящую эффективность профилактики по сравнению с SSI *E. coli* (QBECO) в отношении защиты от заражения легких *S. pneumoniae* или *P. aeruginosa*.

25 Для модельного лечения *P. aeruginosa* мышей обрабатывали указанными SSI (0,03 мл/инъекция) в течение 14 суток, затем заражали *Pseudomonas aeruginosa* (PA14) посредством интраназального капельного введения  $6,0 \times 10^8$  КОЕ бактерий. Через трое суток легкие асептически выделяли, гомогенизировали и в них оценивали бактериальную нагрузку с использованием планшетов с агаром для отбора *Pseudomonas*. На фигуре 15 представлены результаты (данные представляют собой КОЕ/г легких (среднее  $\pm$  ст. откл.), иллюстрирующие, что SSI *Klebsiella pneumoniae* (QBKPN) продемонстрировал статистически превосходящую эффективность профилактики по сравнению с SSI *E. coli* (QBECO) в отношении защиты против заражения легких *P. aeruginosa*.

30 Для модельного лечения *S. pneumoniae* мыши обрабатывали указанными SSI SSI (0,03 мл/инъекция) в течение 14 суток, затем заражали *Streptococcus pneumoniae* (PA14) посредством интраназального капельного введения  $5,0 \times 10^5$  КОЕ бактерий. Через трое суток легкие асептически выделяли, гомогенизировали и в них оценивали бактериальную нагрузку с использованием планшетов с агаром для отбора *Pseudomonas*. На фигуре 16 35 представлены результаты (данные представляют собой КОЕ/г легких (среднее  $\pm$  ст. откл.), иллюстрирующие, что SSI *Klebsiella pneumoniae* (QBKPN) продемонстрировал статистически превосходящую эффективность профилактики по сравнению с SSI *E. coli* (QBECO) в отношении защиты против заражения легких *S. pneumoniae*.

Пример 4: Противомикробное лечение в ЖКТ

40 Этот пример иллюстрирует гетерологичное противомикробное лечение в модели воспалительного заболевания кишечника на мышах, в которой используют конкретный вид (NRG 857) адгезивно-инвазивных *E. coli* (AIEC) для индукции хронической IBD-подобной инфекции в толстой кишке в линии мышей 129e со сниженной способностью к устранению AIEC.

45 Мышей 129e инфицировали NRG 857 и лечили (1) плацебо, (2) составом полностью убитых клеток *E. coli* (SSI-1 на фигуре 8) или (3) составом полностью убитых клеток *S. enterica*, который является экзогенным патогенным организмом, который может обуславливать желудочно-кишечную инфекцию у мышей (обозначаемым SSI-2 на

фигуре 8). Результаты иллюстрируют, что состав полностью убитых *E. coli* был эффективен в отношении снижения количества NRG 857 в ткани толстой кишки (в 300 раз меньше, чем у обработанных плацебо мышей - следует принять во внимание, что график построен в логарифмическом масштабе) и кале мышей 129e. Кроме того, составы *S. enterica* также продемонстрировали определенную противомикробную активность против инфекции гетерологичных AIEC.

По одному из аспектов изобретения обусловливающим инициирующим фактором для определенных патологий, ассоциированных с микробными инфекциями, может являться дефект или недостаточность макрофагов, приводящие к сниженной способности к устраниению бактериальной инфекции и некротического дебриса. Например, постулировано что это происходит при болезни Крона. Таким образом аспекты изобретения включают индукцию накопления и активации органоспецифичных макрофагов, приводящую к устраниению бактериальной инфекции.

**Пример 5: Противомикробная профилактика в брюшной полости**

В первом аспекте этот пример иллюстрирует, что состав SSI полностью убитых *E. coli* эффективен в отношении защиты против *S. enterica*. Как проиллюстрировано на фигуре 11, у обработанных SSI мышей наблюдали значительно меньше бактерий в селезенке, чем у обработанных солевым раствором мышей ( $p<0,0001$ ), и у обработанных SSI мышей наблюдали меньшую пиковую потерю массы, чем у обработанных солевым раствором мышей ( $p<0,02$ ).

В альтернативном аспекте этот пример иллюстрирует, что два альтернативных состава SSI полностью убитых *E. coli* (QBECO и QBECR), полученных из различных штаммов *E. coli*, эффективны в модели на мышах в отношении защиты против заражения *S. enterica*, с уровнями профилактики, которые выгодно отличаются от предварительного введения антигенного состава *S. enterica* (QBSEN). В этом примере, мышей посредством кожной инъекции предварительно обрабатывали альтернативными составами, QBECO, QBECR (SSI из урологических *E. coli*) или QBSEN (каждый вводили раз в двое суток в течение 3 недель), а затем инфицировали *S. enterica*. Как проиллюстрировано на фигуре 12A при всех обработках выживаемость была улучшена, при этом QBECR обеспечивал сравнимый с QBSEN положительный эффект. Мышей умерщвляли и определяли количество колоний в селезенке и выявили, что оно было меньшим во всех обработанных группах, как проиллюстрировано на фигуре 12B. Подобным образом, выявлено, что потеря массы во всех обработанных группах была меньшей, как проиллюстрировано на фигуре 12C.

Для дальнейшей иллюстрации направленной и оптимизированной интраперитонеальной (IP) профилактики мышей обрабатывали альтернативными SSI, QBKPN и QBECO, или носителем; затем заражали *Salmonella enterica* (typhimurium) посредством IP капельного введения  $1,0 \times 10^6$  КОЕ бактерий. Через трое суток асептически выделяли селезенку, гомогенизировали и оценивали бактериальную нагрузку на планшетах с агаром "Гектоен энтерик". Фигура 19 иллюстрирует, что протективными являются и QBECO, и QBKPN, как определено по бактериальной нагрузке в селезенке, а количества у мышей, обработанных QBECO, были значительно меньшими, чем у мышей, обработанных QBKPN (данные представляют собой КОЕ/мл (среднее  $\pm$  ст. откл.)).

**Пример 6: Противомикробная профилактика для кожи**

Этот пример иллюстрирует направленное гетерологичное противомикробное лечение в модели инфекция кожи на мышах, иллюстрирующей улучшенную эффективность антигенных составов, получаемых из патогенных микроорганизмов ткани-мишени. Мышей обрабатывали выбранными антигенными составами по изобретению (0,03 мл/

инъекция) в течение 14 суток, затем заражали *Pseudomonas aeruginosa* (PA14) посредством интраназальной инъекции  $6,5 \times 10^5$  КОЕ. Через трое суток кожу асептически выделяли, гомогенизировали и оценивали бактериальную нагрузку с использованием планшеты с агаром для отбора *Pseudomonas*. Фигура 13 иллюстрирует, что QBSAU (полученный из *S. aureus* SSI) защищает от заражения кожи *P. aeruginosa* со значимо сниженным количеством бактерий после QBSAU по сравнению с QBKPN (который не является патогенным организмом кожи в модели на мышах). Как представлено на фигуре 14, повторение указанной выше процедуры воспроизвело результаты (n=8 мышей/группу).

Пример 7: Противомикробная профилактика у старых мышей в старческой модели

Этот пример иллюстрирует направленное гетерологичное противомикробное лечение в модели старческой легочной инфекции на мышах, демонстрирующей, что SSI *Klebsiella pneumoniae* (QBKPN) защищает от заражения легких старых мышей *S. pneumoniae*. На фигуре 17 проиллюстрировано, что положительное влияние на выживание старых мышей, фигура 17В, было более выражено, чем у молодых мышей, фигура 17А. Фигура 18 иллюстрирует подтверждающие данные, демонстрирующие, что QBKPN уменьшал потерю массы у старых мышей после заражения *S. pneumoniae*, и этот положительный эффект был более выражен у старых мышей, чем у молодых мышей.

Пример 8: Противовирусная профилактика в легких

В этом примере мышам инъектировали SSI QBKPN или QBECO или носитель в течение 14 суток в соответствии с протоколом, приводимым в других примерах. Затем мышей интраназально заражали вирусом герпеса мышей 68 (MHV68), вирусом, который генетически модифицирован так, чтобы нести репортер люциферазу. MHV68 представляет собой модельный патогенный вирус для исследования легочной инфекции. Через трое суток после заражения мышам инъектировали 300 микрограмм люциферина; через 10 минут мышей умерщвляли, легкие разрезали и получали их изображения на устройстве для получения изображений Xenogen IVIS. Люминесценция в легких является индикатором активных инфекций и репликации вируса.

Предварительная обработка мышей SSI QBKPN существенно ослабляла люминесцентный сигнал в легких мышей, предоставляя доказательства противовирусной профилактики в легких с использованием направленных антигенных бактериальных составов. Такого же значительного результата для QBECO не наблюдали.

Другие варианты осуществления

Хотя в настоящем документе описаны различные варианты осуществления, можно провести множество адаптаций и модификаций в объеме изобретения в соответствии с общедоступными для специалистов в данной области сведениями. Такие модификации включают замену известных эквивалентов в любом из аспектов изобретения с достижением такого же результата по существу тем же способом. В определенных вариантах осуществления из изобретения исключены этапы, которые включают лекарственное или хирургическое лечение. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазоны. Слово "содержащий" в описании используют в качестве неограничивающего термина, по существу эквивалентного фразе "включая в качестве неограничивающих примеров", и слово "содержит" имеет соответствующее значение. Цитирование ссылок в настоящем документе не следует рассматривать как допущение того, что такие ссылки представляют собой предшествующий настоящему изобретению уровень техники. Все публикации включены в настоящий документ в качестве ссылки так, как если каждая отдельная публикация была конкретно и отдельно указана, как включенная в настоящий документ в качестве ссылки и как полностью приведенная в

настоящем документе. Изобретение включает все варианты осуществления и вариации по существу, как описано выше в настоящем документе и со ссылкой на примеры и чертежи.

5 (57) Формула изобретения

1. Способ модуляции иммунной системы позвоночного хозяина для терапевтического или профилактического лечения легочной инфекции *Streptococcus pneumonia* или *Pseudomonas aeruginosa*, включающий введение в участок введения эффективного количества антигенного состава, содержащего полностью убитые или аттенуированные 10 клетки *Klebsiella pneumonia*,

где состав вводят последовательными дозами, вводимыми с интервалом дозирования по меньшей мере один час так, что две или более дозы вводят в течение периода от 2 суток до 1 месяца при длительности действия дозы по меньшей мере одну неделю.

15 2. Способ по п. 1, где участок введения представляет собой кожу или подкожную ткань.

3. Способ по п. 1, где участок введения представляет собой дыхательные пути.

4. Способ по п. 1, где участок введения не представляет собой легкое.

5. Способ по п. 1, где длительность действия дозы составляет по меньшей мере две недели.

20 6. Способ по п. 1, где антигенный состав вводят так, что каждая доза является эффективной для вызова локализованного воспалительного иммунного ответа в участке введения.

7. Способ по п. 6, где антигенный состав вводят так, что видимое локализованное воспаление в участке введения происходит в пределах от 1 до 48 часов.

25 8. Способ по п. 7, где антигенный состав вводят подкожно каждые сутки или через сутки.

9. Способ по п. 1, где состав вводят с режимом дозирования, который эффективен для обеспечения защитного иммунитета от инфекции *Streptococcus pneumonia* или *Pseudomonas aeruginosa*.

30 10. Способ по п. 1, где хозяин представляет собой пациента-человека.

11. Способ по п. 10, где пациент представляет собой пациента с иммуносупрессией или иммунной недостаточностью.

12. Способ по п. 10, где пациент представляет собой пожилого пациента.

13. Способ по п. 10, где пациент представляет собой пациента детского возраста.

35 14. Способ по п. 10, где пациент представляет собой пациента с риском нозокомиальной инфекции.

15. Применение антигенного состава, содержащего полностью убитые или аттенуированные клетки *Klebsiella pneumonia*, для модуляции иммунной системы позвоночного хозяина для терапевтического или профилактического лечения легочной инфекции *Streptococcus pneumonia* или *Pseudomonas aeruginosa*.

40 16. Применение по п. 15, где хозяин представляет собой пациента-человека.

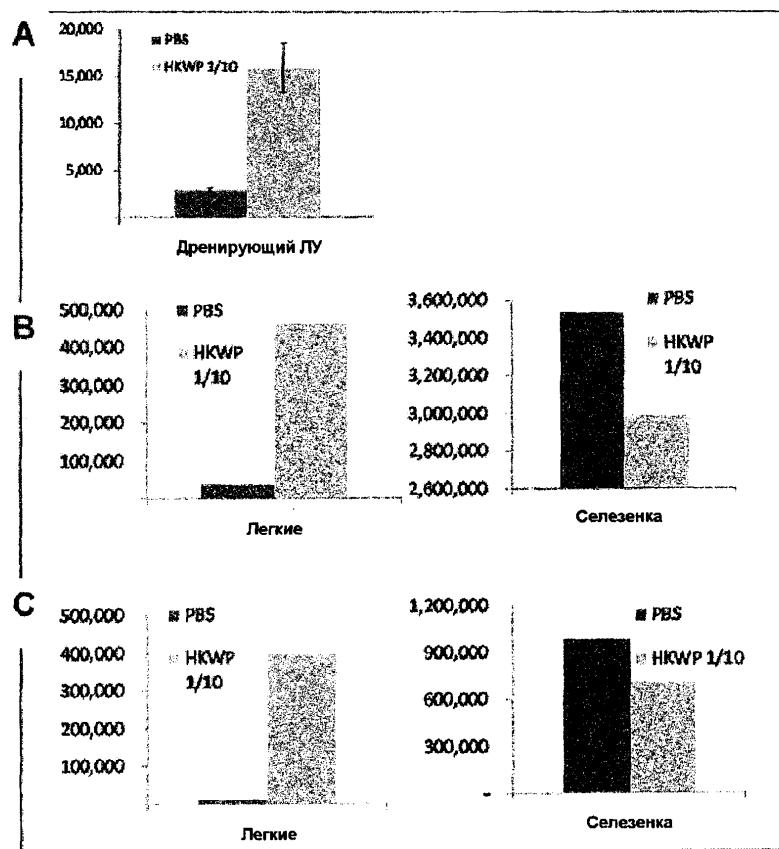
17. Применение по п. 16, где пациент представляет собой пациента с иммуносупрессией или иммунной недостаточностью.

18. Применение по п. 16, где пациент представляет собой пожилого пациента.

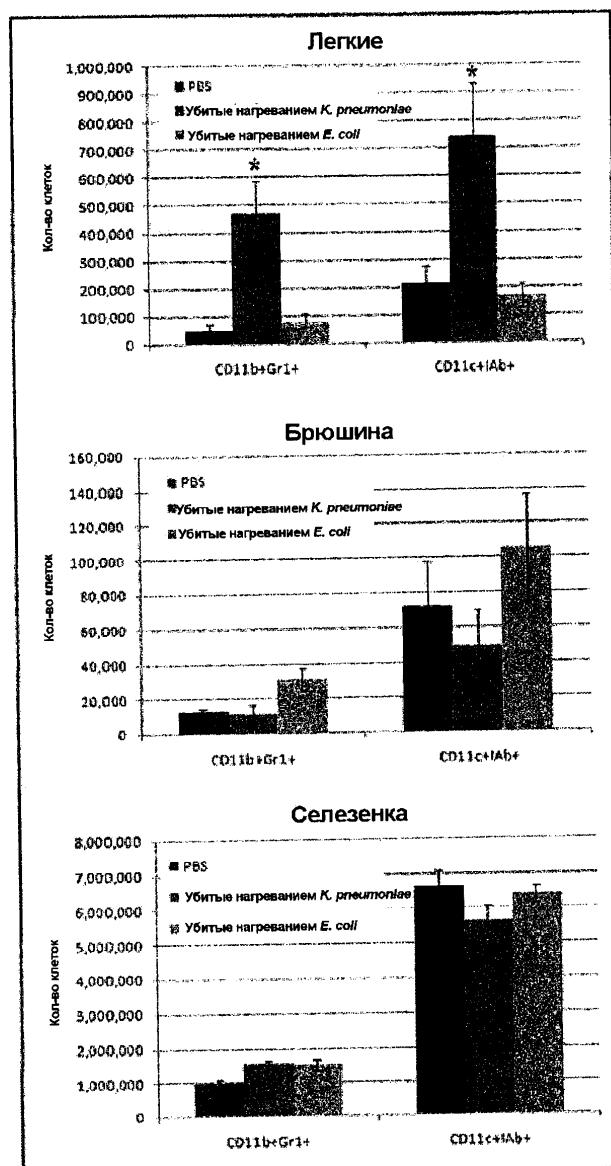
45 19. Применение по п. 16, где пациент представляет собой пациента детского возраста.

20. Применение по п. 16, где пациент представляет собой пациента с риском нозокомиальной инфекции.

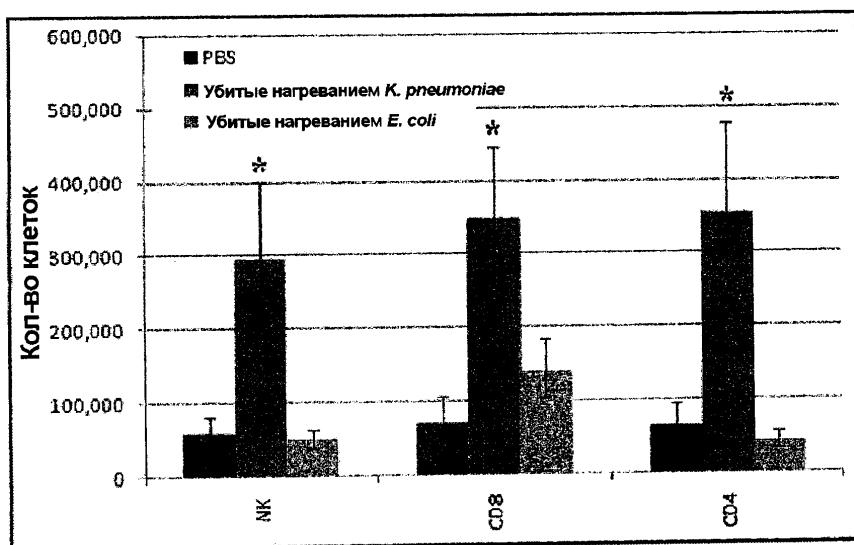
Фигура 1



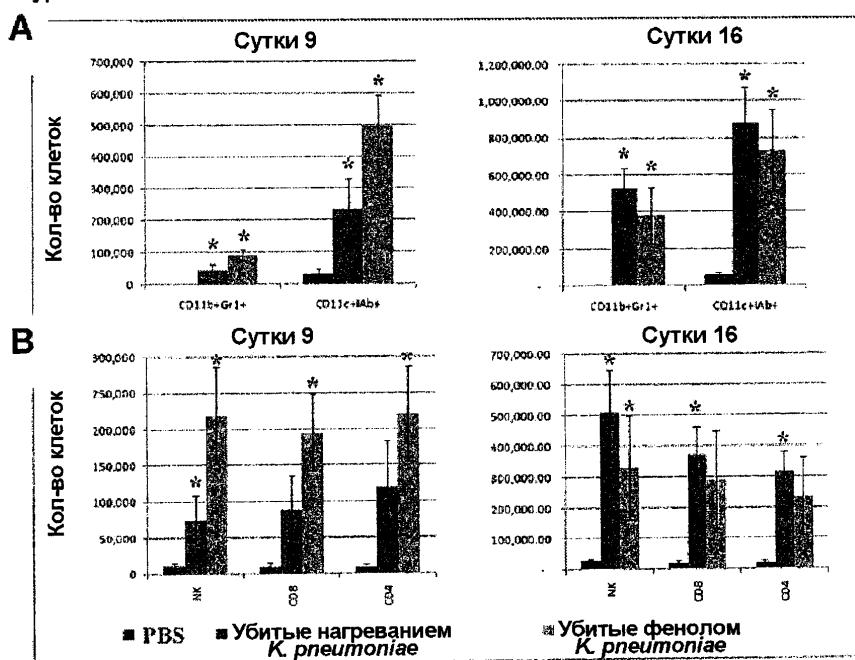
Фигура 2



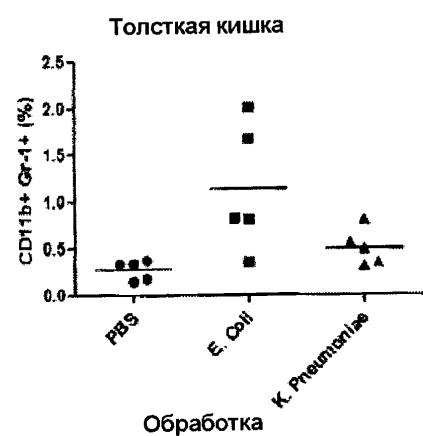
Фигура 3



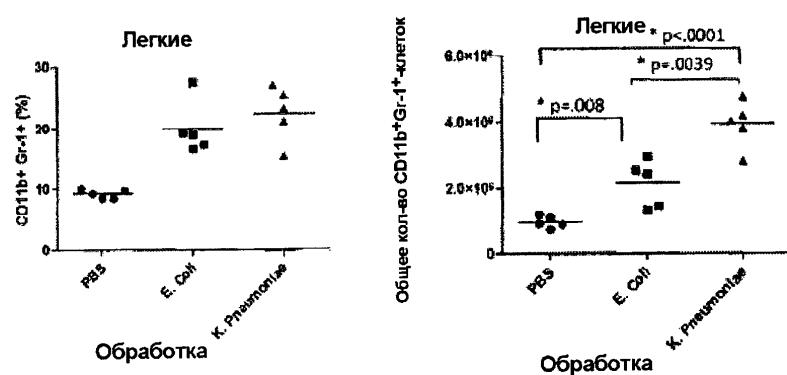
Фигура 4



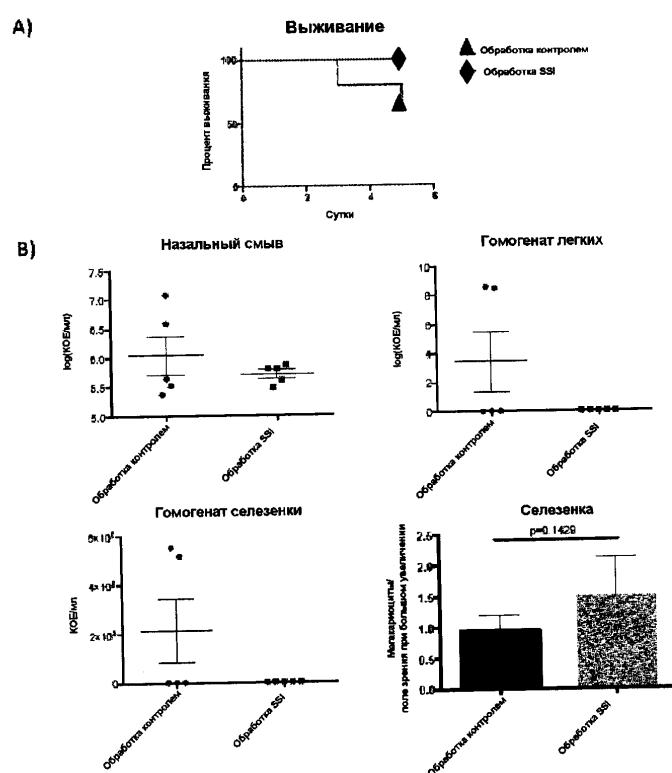
Фигура 5



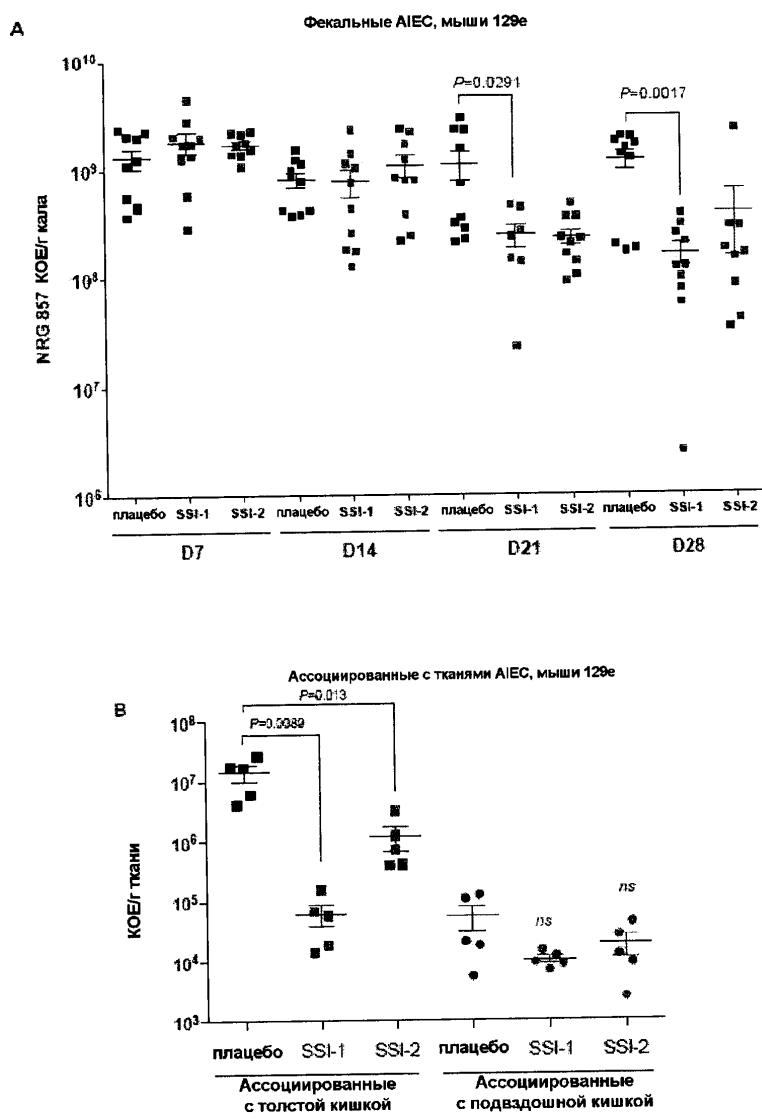
Фигура 6



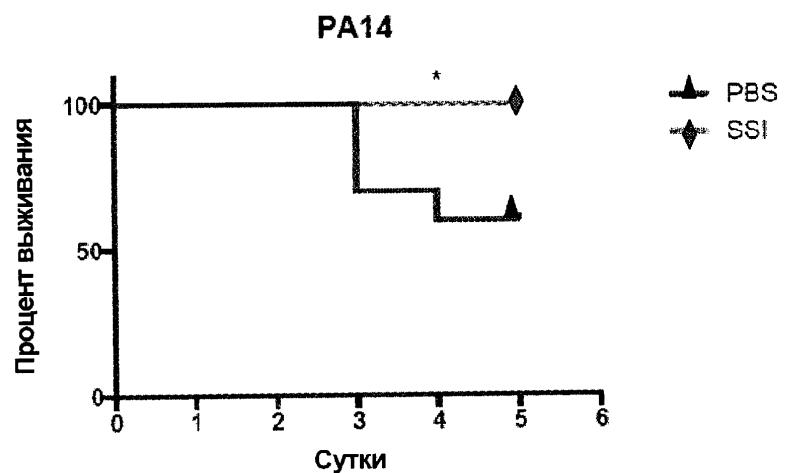
Фигура 7



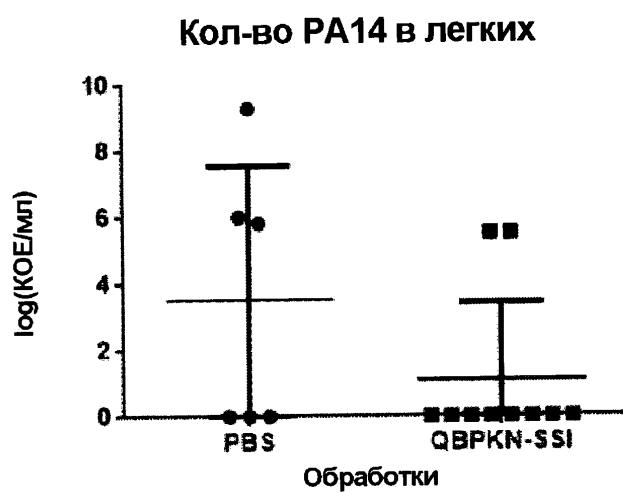
Фигура 8



Фигура 9  
A

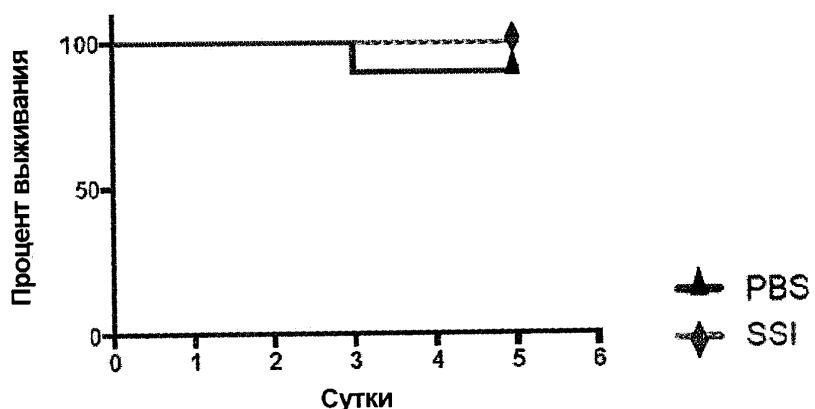


B

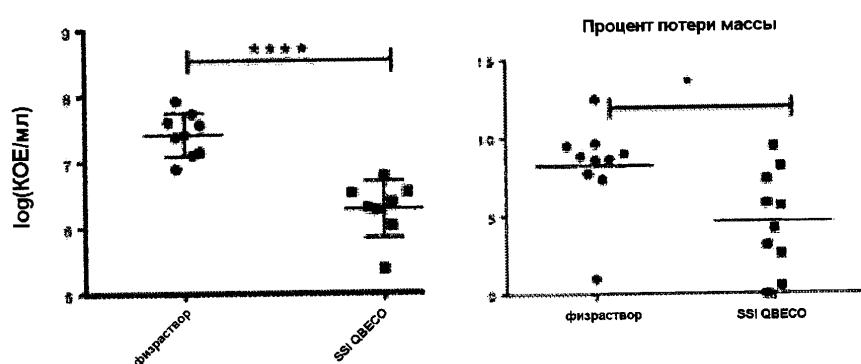


Фигура 10

P1542



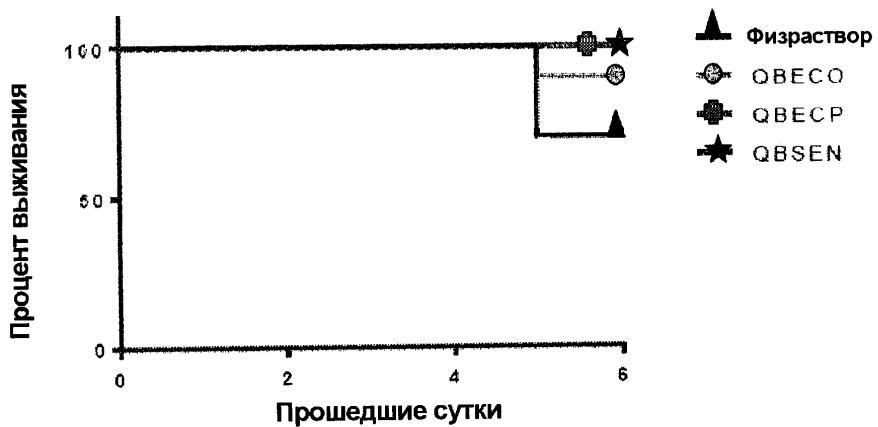
Фигура 11



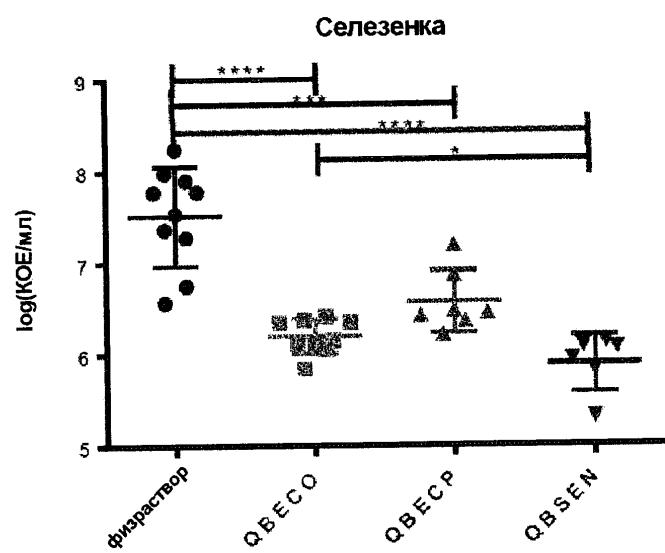
Обработки

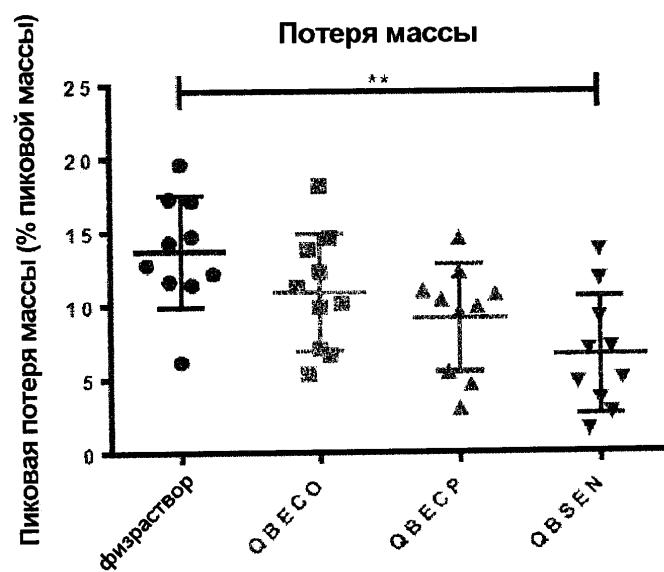
Фигура 12

A

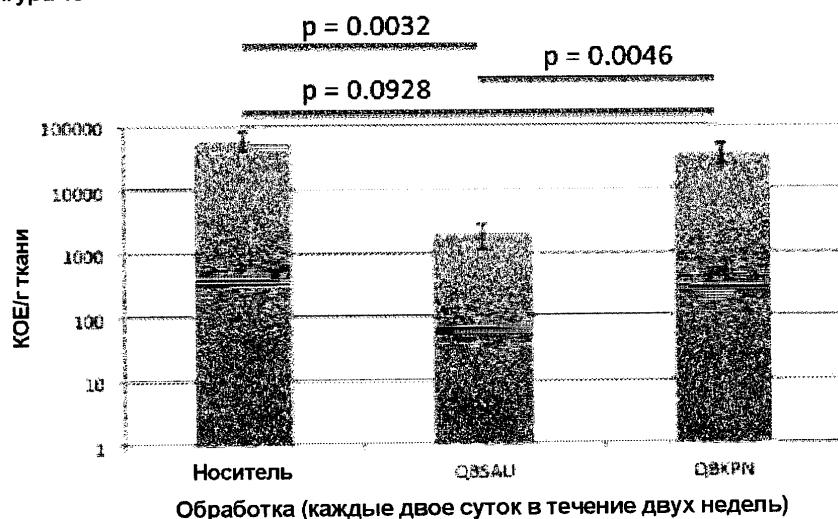


B

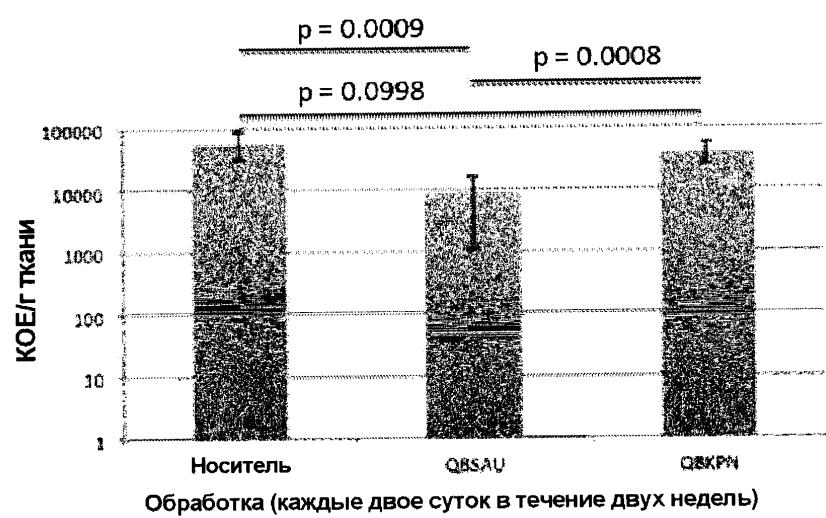


Фигура 12  
С

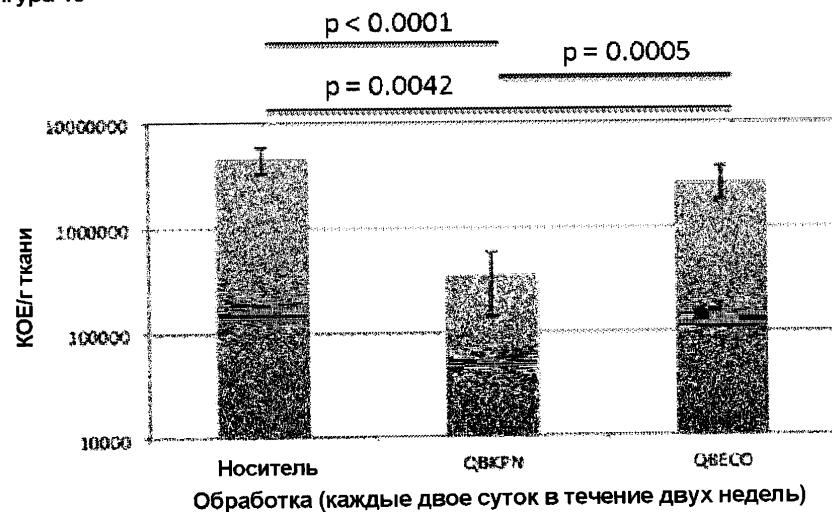
Фигура 13



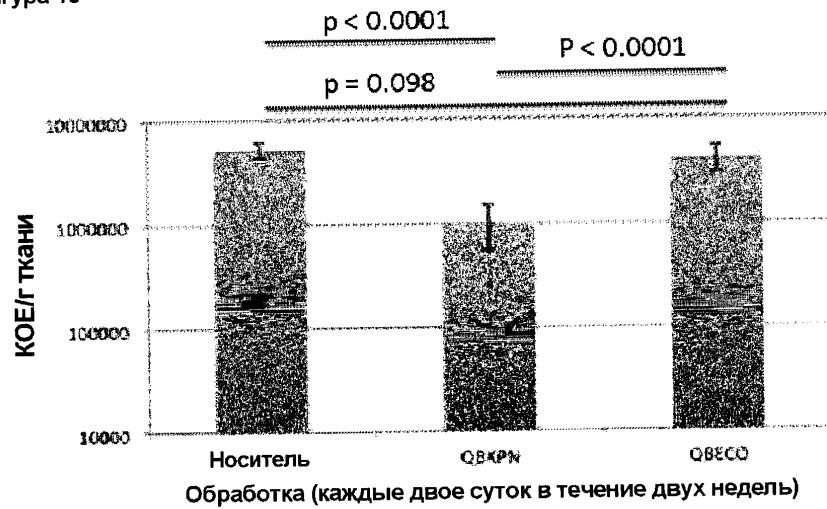
Фигура 14



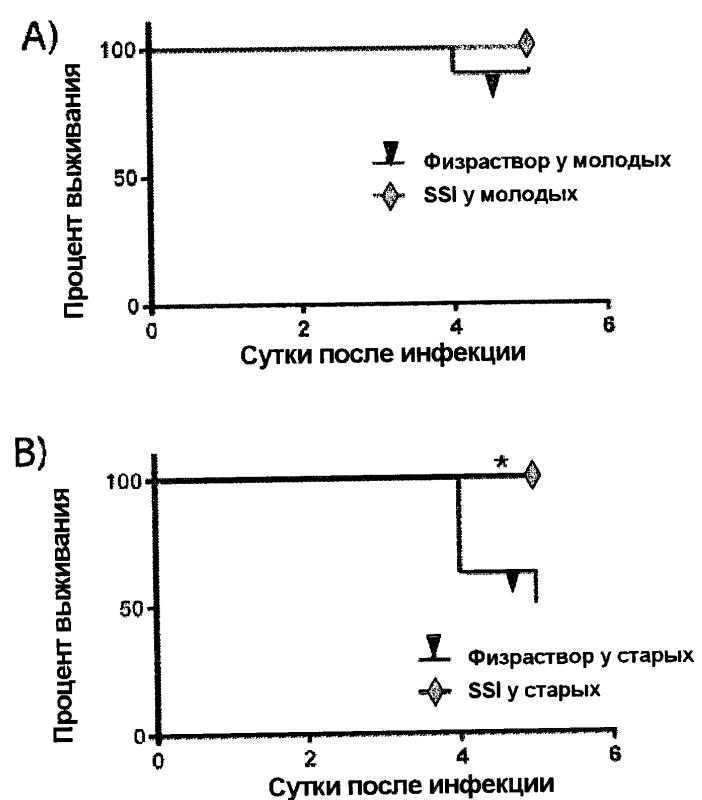
Фигура 15



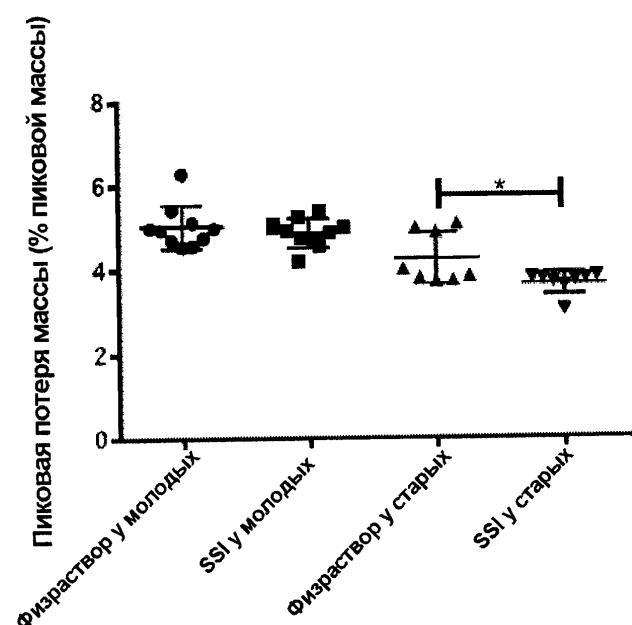
Фигура 16



Фигура 17



Фигура 18



Фигура 19

