



Российский опыт трансплантации фекальной микробиоты

Власов В. В., Морозов В. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, (пр. Ак. Лаврентьева, д. 8, г. Новосибирск, 630090, Россия)

Для цитирования: Власов В. В., Морозов В. В. Российский опыт трансплантации фекальной микробиоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 113–120. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-113-120

✉ Для переписки:

Морозов

Виталий

Валерьевич

doctor.morozov

@mail.ru

Власов Валентин Викторович, академик РАН, д.х.н., профессор, научный руководитель Института, заведующий лабораторией геномных медицинских технологий

Морозов Виталий Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией технологий управления здоровьем

Резюме

Для аналитической оценки возможности применения трансплантации фекального материала в России был проведен обзор публикаций за последние 10 лет, изучен опыт работы российских исследовательских центров, приведена юридическая оценка данного метода лечения. Сделан вывод о благоприятных условиях для развития уникальных методов коррекции кишечной микробиоты путем трансплантации фекального материала в клинической медицине и создания Банков донорского материала.

Ключевые слова: трансплантация фекального материала, *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция, язвенный колит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VJZVTP



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-113-120>

Russian experience in fecal microbiota transplantation

V. V. Vlasov, V. V. Morozov

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
(8, Ak. Lavrentiev, Novosibirsk, 630090, Russia)

For citation: Vlasov V.V., Morozov V.V. Russian experience in fecal microbiota transplantation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 113–120. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-113-120

✉ *Corresponding author:*

Vitaliy V. Morozov
doctor.morozov
@mail.ru

Valentin V. Vlasov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Scientific Supervisor of the Institute, Head of the Laboratory of Genomic Medical Technologies; *Scopus Author ID: 710307142, Researcher ID: F-4720–2013*

Vitaliy V. Morozov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Health Management Technologies; *Scopus Author ID: 740275960, Researcher ID: R-9961–2016*

Summary

This study aims to give an analytical assessment of transplantation of fecal material in Russia. There was conducted a systematic review of Fecal Microbiota Transportation (FMT) publications over the past 10 years, studied the FMT experience of Russian research centers, and made a legal assessment of the efficacy and safety of this method of treatment.

A conclusion was made about favorable conditions for the development of unique methods for correcting the intestinal microbiota by transplanting fecal material in clinical medicine and creating banks of donor material.

Keywords: transplantation of fecal material, *Clostridium difficile*-associated infection, ulcerative colitis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), или фекотрансплантация, представляет собой медицинскую процедуру, в результате которой реципиенту в просвет желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вводится полученный от живого здорового донора фекальный материал, который включает в себя живые бактерии, фрагменты бактерий, грибки, бактериофаги, а также вырабатываемые ими активные биологические субстанции, имеющие регуляторные функции, природные антибиотики против бактерий и грибков-конкурентов, секреторные антитела, белки, желчные кислоты и другие компоненты [1].

Использование фекалий для оздоровления организма известно давно. Так, при тяжелых пищевых отравлениях и изнуряющем поносе китайский врач Ге Хонг практиковал такой вид лечения более 1500 лет назад. Позднее – в XVI веке, – другой китайский фармаколог Ли Шичжэнь изготавливал и использовал различные препараты из челове-

ческих фекалий для лечения поноса, запоров, болей в животе и рвоты. Трансплантация кишечных бактерий животным была впервые описана итальянским анатомом Фабрициусом Аквапенденте в XVII веке как «трансфаунация» (“transfaunation”) [2]. «Трансфаунация» микробиоты рубца у жвачных животных в настоящее время используется при заболеваниях ЖКТ крупного рогатого скота после «перегрузки» зерном [3]. Бедуины часто использовали фекалии верблюдов для избавления от поноса [4].

В медицине первое сообщение о ТФМ в виде клизм для лечения псевдомембранозного колита появилось в 1958 году, когда американский исследователь Бен Эйсман описал успешное применение у 4 пациентов с тяжелым течением колита [5]. В современной научной литературе ТФМ может рассматриваться и описываться как метод коррекции микробиоты, реколонизация кишечника, «фекальная бактериотерапия», «пересадка фекальной микробиоты», «пересадка кала» или «фекалотерапия» [6].

Применение ТФМ

Быстрая популяризация за рубежом фекальной трансплантации при поражениях ЖКТ десятилетия назад базировалась на первых полученных

положительных результатах лечения *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции, подтвержденных различными рандомизированными

контролируемыми исследованиями. Проведенный метаанализ клинических исследований показал высокую эффективность (87% положительных результатов) фекоотрансплантации при устойчивой к рутинной терапии диарее при клостридиальной инфекции [7]. Успешность лечения рецидивирующей и рефрактерной *C. difficile*-ассоциированной инфекции показана у пациентов с иммуносупрессией [8]. В настоящее время Международная практическая консенсусная конференция, посвященная хранению фекального материала для проведения ТФМ, четко определяет показания при различных формах клостридиальной инфекции [9].

Согласно реестру Clinicaltrials.gov, клинические исследования по ТФМ проводятся с 2014 года, в основном при болезни Крона, язвенном колите и резистентной инфекции *C. difficile*. Всего в этой области зарегистрировано 226 испытаний ТФМ по различным клиническим показаниям, в основном для фазы I (безопасность и переносимость). Осуществляются попытки внедрения ТФМ не только в клинических условиях, связанных с кишечными инфекциями, но также при предполагаемых нарушениях между измененной микробиотой и иммунной системой [6]. В 2013 году U. S. Food and Drug Administration одобрило ТФМ в качестве метода лечения инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, резистентной к антибактериальной терапии [10]. Министерство здравоохранения Канады определяет ТФМ как «новый биологический препарат», который проходит клинические исследования [11]. В Великобритании ТФМ одобрена при лечении псевдомембранозного колита [12]. В 2014 году Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний включило ТФМ в рекомендации для лечения клостридиальной инфекции, устойчивой к ванкомицину [13]. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) в 2014 году одобрила ТФМ в качестве нового метода терапии воспалительных заболеваний кишечника [14].

Опубликованы результаты исследований, демонстрирующие эффективность ТФМ в индукции клинической ремиссии у пациентов с язвенным колитом [15, 16]. В случаях использования ТФМ при лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) опубликованные данные носят разнонаправленный характер [17, 18]. Также в многочисленных

публикациях изложен клинический опыт использования трансплантации фекальной микробиоты при таких заболеваниях и состояниях, как: печеночная энцефалопатия [19], первичный склерозирующий холангит [20], цирроз [21], гематологические заболевания [22], аутизм [23], онкология [24], артериальная гипертензия [25], множественная лекарственная устойчивость [26, 27], воспалительные заболевания кишечника [28], синдром хронической усталости [29], метаболический синдром [30], аутоиммунные [31] и аллергические заболевания [32], рассеянный склероз [33], болезнь Паркинсона [34], сепсис [35], COVID-19 [36].

В июне 2019 года U. S. Food and Drug Administration (FDA) опубликовало «Важное предупреждение о безопасности в отношении использования фекальной микробиоты для трансплантации и риске серьезных побочных реакций из-за передачи микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью». Это было связано с возникновением осложнений у двух пациентов с иммунодефицитом в виде тяжелой инфекции (один случай с летальным исходом) после ТФМ. Выяснилось, что образцы фекальной микробиоты, полученные от одного донора, содержали *Escherichia coli*, продуцирующие бета-лактамазы широкого спектра (ESBL *E. coli*) [37]. Практически сразу FDA опубликовало «Информацию, касающуюся дополнительных мер безопасности в отношении использования фекальной микробиоты для трансплантации – скрининг и тестирование доноров стула на полирезистентные организмы». Подобные меры предосторожности вполне оправданы, применение ТФМ у пациентов с тяжелыми заболеваниями не лишено риска. Наличие у пациента нарушений иммунитета и барьерной функции ЖКТ, а также сопутствующие заболевания, существенно повышают вероятность осложнений, связанных с введением донорских микроорганизмов. Описаны случаи токсического мегаколона и развитие множественной антибиотикорезистентной бактерии после ТФМ [38, 39, 40].

Тем не менее, статистика серьезных нежелательных явлений при ТФМ показывает частоту встречаемости при верхнем пути введения всего 2%, а при нижнем – 6,1% [41].

ТФМ в Российской Федерации

На первых этапах исследовательская деятельность в Российской Федерации, связанная с возможностями ТФМ, проводилась на основе данных зарубежных публикаций и синтетического воспроизведения опубликованных адаптированных протоколов лечения, подбора доноров, способов обработки, хранения и приготовления донорского материала. Несмотря на огромное число опубликованных клинических исследований, рекомендаций, экспериментальных данных, сохраняется немало важных практических вопросов к организации и проведению ТФМ [9].

К настоящему времени в Российской Федерации опубликован ряд сообщений об успешных клинических случаях ТФМ [42–48]. Первые исследования

ТФМ в России при болезни Крона, язвенном колите, ассоциированном с *C. difficile*, и функциональных заболеваниях кишечника показали ее значительный терапевтический эффект и перспективность для дальнейших научных исследований [16]. Первое междисциплинарное руководство для врачей по теме микробиом человека на русском языке опубликовано в 2020 году [49].

В Российской Федерации клиническое применение фекального материала четко не определено какими-либо законодательными актами. При юридической оценке данного вида лечения процедура ТФМ однозначно определялась как новый метод лечения. До 2015 года внедрение нового метода ле-

чения не регулировалось на законодательном уровне, за исключением внесения данного метода лечения в протокол лечения (клинические рекомендации) согласно п. 2 ст. 76 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». На сегодняшний день в отношении метода лечения ТФМ целесообразно пройти процедуру клинической апробации (ст. 36.1 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Важным моментом является тот факт, что в случае получения от донора фекального материала для последующей трансплантации и криоконсервации его в неизменном виде, эта фекальная микробиота является биологическим материалом и, согласно действующей нормативной базе, не относится к лекарственным средствам или биомедицинским клеточным продуктам.

В апреле 2022 года опубликован приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 298н «Об утверждении Порядка диагностики состояния микробиоты, осуществления мер по сохранению или восстановлению нормальной микробиоты человека». В п. 8 Приказа указано, что восстановление нормальной микробиоты человека проводится в рамках оказания медицинской помощи на основе клинических рекомендаций. Конкретных ссылок на способы восстановления микробиоты не приводится, и на сегодняшний день в качестве правовой основы для использования ТФМ в клинической практике остается проведение клинической апробации или клинических исследований. Хотя некоторые действия при обеспечении данной медицинской процедуры, могут быть определены изданным приказом (например, в части порядка диагностики состояния микробиоты).

В 2014 году в Центре новых медицинских технологий ИХБФМ СО РАН (ЦНМТ), после изучения зарубежного опыта был разработан модифицированный протокол клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ТФМ при лечении клостридиальной инфекции [50]. Исследование инициировано ИХБФМ СО РАН. К этому времени были описаны способы введения донорского материала через назогастральный зонд [51], назоинтестинальный [52], при колоноскопии [53] и через клизменное введение [54]. В ЦНМТ был выбран эндоскопический метод доставки донорского материала (колоноскопия) до купола слепой кишки. Фекальную микробиоту забирали у одного универсального здорового донора, предварительное обследование которого проводили согласно рекомендациям NIH (USA), с учетом эндемичных заболеваний ЖКТ. Материал не модифицировали, хранили в замороженном виде при 82 °С не более 1 мес. Перед применением материал гомогенизировали, фильтровали и разбавляли, используя физиологический раствор; объем вводимого фильтрата составлял 500 мл.

В 2014 году в ЦНМТ впервые проведена первая трансплантация фекальной микрофлоры при псевдомембранозном колите. Нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений ближайших и отдаленных зарегистрировано не было. Был достигнут быстрый положительный клинический эффект, подтвержденный лабораторно [43]. В последующем в период до 2018 года данная методика в ЦНМТ

успешно применялась при лечении язвенного колита, синдрома раздраженной кишки с диареей или запорами, метаболического синдрома, рецидивирующей клостридиальной инфекции. Всего выполнено более 380 трансплантаций. Протоколы ведения пациентов предусматривали различные пути введения при ТФМ – высокий клизменный, эндоскопический (при фиброколоноскопии или фиброгастроудоденоскопии), комбинированный (клизменный и эндоскопический). Полученные результаты в лечении язвенного колита легкой и средней степени тяжести и рецидивирующей клостридиальной инфекции коррелировали с данными других исследователей, опубликованными в отечественной и иностранной литературе. По лечению синдрома раздраженного кишечника и метаболического синдрома требуется дальнейшего накопления данных для анализа. Количество и характер нежелательных явлений существенно не отличались от данных литературы (при верхнем пути введения 1,5% и 4% при нижнем). Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Результаты были доложены на 22 Российской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, октябрь 2016 г.), V Всероссийском съезде геронтологов и гериатров с международным участием (г. Москва, апрель 2018 г.), IV Московском съезде педиатров (октябрь 2018 г.), XIII Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, ноябрь 2018 г.). Получены патенты RU 2775887 C1 «Способ восстановления собственной кишечной микробиоты после антибиотикотерапии» и RU 2661624 C1 «Способ лечения синдрома раздраженного кишечника». Создан Банк материала пациентов, получивших процедуры восстановления нормальной кишечной микрофлоры методом ТФМ. Проведено секвенирование и анализ профилей генов 16S рРНК для 89 образцов материала доноров и пациентов до и после процедур. Получены убедительные доказательства изменения таксономической структуры бактериальных ансамблей кишечной микробиоты в результате ТФМ – происходило «обогащение» микробиоты пациентов. Эти результаты коррелировали с положительной клинической динамикой. Собственный клинический опыт [55, 56] подтверждает имеющиеся данные других исследователей об эффективности ТФМ. Используемую в ЦНМТ методику отличает патогенетическая ориентация воздействий на последствия применения антибиотиков, негативно влияющих на кишечную микрофлору. Также уменьшается риск возникновения проблем, связанных с применением противомикробных препаратов – появления устойчивых кишечных бактериальных штаммов, аллергических реакций. Снижение интенсивности воспалительных и аутоиммунных реакций положительно сказывается на течении заболеваний; важным является уменьшение антигенной нагрузки.

В Российской Федерации данная проблема глобоко и тщательно исследуется в крупных научно-исследовательских центрах Москвы и Санкт-Петербурга, в том числе, в плане клинического применения. Ученые из Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Павлова провели комбинированный анализ трех здоровых добровольцев до и после капсульного ТФМ, оценивая их общее состояние, неблагопри-

ятные клинические эффекты, изменения основных лабораторных параметров и несколько иммунных маркеров. Образцы кишечной микробиоты оценивали с помощью профилей генов 16S рРНК и методом дробовика (shotgun sequencing – метод, используемый для секвенирования длинных участков ДНК). Анализ данных продемонстрировал глубокий сдвиг в сторону таксономического состава донорской микробиоты у всех добровольцев. После процедуры ТФМ у всех добровольцев наблюдалась колонизация кишечника донорскими кишечными бактериями и сохранение этого эффекта в течение почти года наблюдения. Основным выводом этого исследования являлось подтверждение долгосрочного преобразования состава микробиоты с помощью ТФМ у здоровых людей. Исследователи утверждают, что возможно, в будущем описание этих правил позволит контролировать и направлять микробиоту из одного состояния в другое. Тем не менее, врачи должны ответственно подходить к процедуре ТФМ и применять эту процедуру только тогда, когда положительные эффекты намного превышают возможные риски, поскольку трансплантация фекалий может быть связана с серьезными побочными эффектами [57].

Впоследствии исследовательским коллективом НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой была проведена ТФМ у детей и взрослых при наличии реакции «трансплантат против хозяина». Авторы заключили, что ТФМ у пациентов с резистентными формами кишечной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) сопровождается позитивной динамикой клинических проявлений наряду с восстановлением кишечной микробиоты по ряду маркерных бактерий. Примененный метод не сопровождался жизнеугрожающими побочными эффектами. Позднее был получен уникальный опыт ТФМ у детей с кишечной формой острой РТПХ после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток по поводу заболеваний крови. Выяснилось, что сочетание системной иммуносупрессивной терапии с применением ТФМ у пациентов с резистентными к стандартной терапии кишечными формами РТПХ сопровождается выраженными клиническими ответами и типичными изменениями. Таким образом, успех ТФМ создает основу для разработки новых анаэробных бактериальных препаратов, которые, по-видимому, будут в ближайшем будущем использоваться не только для лечения антибиотикорезистентных инфекций, но и с целью коррекции риска онкологических и аутоиммунных заболеваний [58, 59].

Заключение

Огромный накопленный массив клинических данных в лечении широкого спектра заболеваний, исследовательские возможности изучения состава микробиоты (определение 16S рРНК профилей, метагеномное секвенирование нового поколения), технологии подготовки, хранения, приготовления донорского материала, возможности обеспечения

В ФНКЦ ФМБА России, Москва проводились успешные ТФМ и стерильного фильтрата кишечной микробиоты при болезни Крона. Использовали «верхний» путь введения при фиброгастродуоденоскопии. В 2017 году была инициирована научно-исследовательская программа по лечению воспалительных заболеваний кишечника и антибиотик-ассоциированной диареи методом ТФМ. Проводились клинические исследования безопасности и эффективности капсулированных форм микробиоты. Опыт проведения трансплантации фекальных масс при различных патологических состояниях пищеварительного тракта показал ее перспективность, огромный терапевтический потенциал в отношении таких заболеваний, как язвенный колит, болезнь Крона, *C. difficile*-ассоциированный колит, функциональные заболевания ЖКТ, метаболические нарушения. Эффективность эндоскопического перорального метода проведения трансплантации оказалась выше по сравнению с таковой при ректальном введении или использовании лиофилизированного материала в капсулах [16].

Как показывает зарубежный опыт, все чаще для доставки донорского фекального материала используют капсулы. Существуют подходы, при которых нативный материал не лиофилизуется, а замораживается [60]. Это имеет ряд своих как преимуществ (отказ от наркоза, инвазивных эндоскопических процедур), так и недостатков, например, дороговизна изготовления подобных форм [61].

В настоящее время предпринимаются поиски путей получения эффективного и безопасного биологического донорского материала для ФКТ. Исследователями из Томска была разработана методика выделения и сохранения тотальной микробиоты кишечника человека для последующей её трансплантации пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В результате исследования были подобраны оптимальные условия для выделения очищенной тотальной микробиоты кишечника человека, методы стандартизации количественного определения и хранения [62]. Возможно, применение такого подхода можно реализовать и в технологической цепочке производства более дешевого материала для приготовления капсулированных форм. Имеются сообщения о сопоставимой эффективности использования капсульной ТФМ и эндоскопической доставки фекального донорского материала в терапии инфекции, ассоциированной с *C. difficile* [63].

безопасности на всех этапах ТФМ. Изменения в юридических регуляторных актах создают более благоприятные условия для развития использования уникальных методов коррекции кишечной микробиоты путем трансплантации фекального материала в клинической медицине и создания Банков донорского материала в условиях российского здравоохранения.

Работа финансировалась в рамках проекта РФФИ № 21–14–00360.

The work was financed within the framework of the Russian Science Foundation project No. 21–14–00360.

Литература | References

- Bakken J.S., Borody T., Brandt L.J., Brill J.V., Demarco D.C., Franzos M.A., Kelly C., Khoruts A., Louie T., Martinelli L.P., Moore T.A., Russell G., Surawicz C.; Fecal Microbiota Transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Dec;9(12):1044–9. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.014.
- Klein W., Müller R. Das einweibminimum, die zymogene symbiose und die erzeugung von mikrobeneiweib im panzen aus stickstoffverbindungen nicht eiweibartiger nature (ein beitrag zur biologie des widerkäuers) [The protein minimum, the zymogenic symbiosis and the production of microbial protein in the rumen from nitrogen compounds of a non-protein nature (a contribution to the biology of the ruminant)]. *Z. Tierz. Züchtungsbiol.* 1941, Vol. 48, pp. 255–276. Germany.
- DePeters E.J., George L. W. Rumen transfaunation. *Immunol Lett.* 2014 Dec;162(2 Pt A):69–76. doi: 10.1016/j.imlet.2014.05.009.
- Nikonov E. L., Popov E. N. Microbiota. Moscow. Media Sphere Publishing House, 2019, 256 p. (in Russ.) ISBN 978–5–89084–058–5.
Микробиота. Монография под редакцией Е.Л. Никонова и Е.Н. Поповой. Москва. Издательство «Медиа Сфера», 2019 г., 256 с. ISBN 978–5–89084–058–5.
- Eiseman B., Silen W., Bascom G.S., Kauvar A. J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958 Nov;44(5):854–9. PMID: 13592638.
- Goloshchapov O. V. [The role of fecal calprotectin and microbiota correction in the diagnosis and treatment of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. Diss. PhD medical. (in Russ.). St. Petersburg. June, 2021. doi: 10.13140/RG.2.2.20121.54885.
Голощяпов О. В. Роль фекального кальпротектина и коррекции микробиоты в диагностике и терапии острой реакции трансплантат против хозяина желудочно-кишечного тракта после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови. Дисс. канд. мед наук. Санкт-Петербург. 2021, Июнь. doi: 10.13140/RG.2.2.20121.54885.
- Cammarota G., Ianiro G., Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Sep;48(8):693–702. doi: 10.1097/MCG.0000000000000046.
- Kelly C.R., Ihunnah C., Fischer M., et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jul;109(7):1065–71. doi: 10.1038/ajg.2014.133.
- Iakupova A. A., Abdulkhakov S. R., Safin A. G., Alieva I. M., Osloпова J. V., Abdulkhakov R. A. Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations). *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(2):215–221. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.02.200615.
Якупова А. А., Абдулхаков С. Р., Сафин А. Г., Алиева И. М., Ослопова Ю. В., Абдулхаков Р. А. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 2. – С. 215–221. doi: 10.26442/00403660.2021.02.200615
- Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Dept. Health and Human Services. July 2013. Available at: <http://www.fda.gov/Biologics Blood Vaccines/ Guidance Compliance Regulatory Information/ Guidances/ Vaccines/ucm361379.htm>. (Access: 05.05.2021.)
- Allen-Vercoe E., Reid G., Viner N., et al. A Canadian Working Group report on fecal microbial therapy: microbial ecosystems therapeutics. *Can J Gastroenterol.* 2012 Jul; 26(7):457–62. doi: 10.1155/2012/213828.
- Smith M. B., Kelly C., Alm E. J. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature.* 2014 Feb 20;506(7488):290–1. doi: 10.1038/506290a.
- Debast S. B., Bauer M. P., Kuijper E. J.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Mar;20 Suppl 2:1–26. doi: 10.1111/1469–0691.12418.
- Rahier J. F., Magro F., Abreu C., Armuzzi A., Ben-Horin S., Chowers Y., Cottone M., de Ridder L., Doherty G., Ehehalt R., Esteve M., Katsanos K., Lees C. W., Macmahon E., Moreels T., Reinisch W., Tilg H., Tremblay L., Veereman-Wauters G., Viget N., Yazdanpanah Y., Eliakim R., Colombel J. F.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Jun;8(6):443–68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
- Sood A., Mahajan R., Singh A., Midha V., Mehta V., Narang V., Singh T., Singh Pannu A. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohns Colitis.* 2019 Sep 27;13(10):1311–1317. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz060.
- Scherbakov P.L., Belova N. D., Generozov E. V., et al. Faecal Transplant in GIT Treatment (Pilot Clinical Experience). *Doctor.Ru.* 2019; 3(158): 40–46. (in Russ.) doi: 10.31550/1727–2378–2019–158–3–40–46.
Щербяков П. Л., Белова Н. Д., Генерозов Э. В. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). Доктор.Ру. 2019;3(158):40–6. doi: 10.31550/1727–2378–2019–158–3–40–46.
- Ianiro G., Eusebi L. H., Black C. J., Gasbarrini A., Cammarota G., Ford A. C. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Aug;50(3):240–248. doi: 10.1111/apt.15330.
- Johnsen P.H., Hilpüsch F., Cavanagh J. P., Leikanger I. S., Kolstad C., Valle P. C., Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;3(1):17–24. doi: 10.1016/S2468–1253(17)30338–2.
- Bajaj J.S., Kassam Z., Fagan A., et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology.* 2017 Dec;66(6):1727–1738. doi: 10.1002/hep.29306.
- Allegretti J.R., Kassam Z., Carrellas M., et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Pilot Clinical Trial. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jul;114(7):1071–1079. doi: 10.14309/ajg.0000000000000115.
- Bajaj J.S., Kakiyama G., Savidge T., et al. Antibiotic-Associated Disruption of Microbiota Composition and Function in Cirrhosis Is Restored by Fecal Transplant. *Hepatology.* 2018 Oct;68(4):1549–1558. doi: 10.1002/hep.30037.

22. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N., et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 1;65(3):364–370. doi: 10.1093/cid/cix252.
23. Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C., et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017 Jan 23;5(1):10. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7.
24. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):91–97. doi: 10.1126/science.aan3706.
25. Zhong H.J., Zeng H.L., Cai Y.L., Zhuang Y.P., Liou Y.L., Wu Q., He X.X. Washed Microbiota Transplantation Lowers Blood Pressure in Patients With Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Aug 11;11:679624. doi: 10.3389/fcimb.2021.679624.
26. Huttner B.D., de Lastours V., Wassenberg M., Maharshak N., Mauris A., Galperine T., Zanichelli V., Kapel N., Bellanger A., Olearo F., Duval X., Armand-Lefevre L., Carmeli Y., Bonten M., Fantin B., Harbarth S.; R-Gnosis WP3 study group. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jul;25(7):830–838. doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.009.
27. Kuijper E.J., Vendrik K.E.W., Vehreschild M.J.G.T. Manipulation of the microbiota to eradicate multidrug-resistant Enterobacteriaceae from the human intestinal tract. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jul;25(7):786–789. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.025.
28. Ianiro G., Bibbò S., Scaldaferrri F., Gasbarrini A., Cammarota G. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(19):e97. doi: 10.1097/MD.000000000000097.
29. Borody T., Nowak A., Torres M., et al. Bacteriotherapy in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): A Retrospective Review: 1481. *Am. J. Gastroenterology*. 2012 Oct;107: S591-S592. doi: 10.14309/00000434-201210001-01481.
30. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):913–6.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
31. Borody T.J., Campbell J., Torres M., Nowak A., Leis S.M. Reversal of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura [ITP] with Fecal Microbiota Transplantation [FMT]: 941. *Am. J. Gastroenterology*. 2011;106: S352.
32. Russell S.L., Finlay B.B. The impact of gut microbes in allergic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Nov;28(6):563–9. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283573017.
33. Borody T., Leis S., Campbell J., et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Multiple Sclerosis (MS): 942. *Am. J. Gastroenterol*. 2011 Oct;106: S352.
34. Evrensel A., Ceylan M.E. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016 Aug 31;14(3):231–7. doi: 10.9758/cpn.2016.14.3.231.
35. Wei Y., Yang J., Wang J., Yang Y., Huang J., Gong H., Cui H., Chen D. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis. *Crit Care*. 2016 Oct 18;20(1):332. doi: 10.1186/s13054-016-1491-2.
36. Biliński J., Winter K., Jasiński M., Szczyś A., Bilinska N., Mullish B.H., Małeczka-Panas E., Basak G.W. Rapid resolution of COVID-19 after faecal microbiota transplantation. *Gut*. 2022 Jan;71(1):230–232. doi: 10.1136/gut-jnl-2021-325010.
37. DeFilipp Z., Bloom P.P., Torres Soto M., et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2043–2050. doi: 10.1056/NEJMoa1910437.
38. Keskey R., Cone J.T., DeFazio J.R., Alverdy J.C. The use of fecal microbiota transplant in sepsis. *Transl Res*. 2020 Dec;226:12–25. doi: 10.1016/j.trsl.2020.07.002.
39. Giles E.M., D'Adamo G.L., Forster S.C. The future of faecal transplants. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Dec;17(12):719. doi: 10.1038/s41579-019-0271-9.
40. DeFilipp Z., Bloom P.P., Torres Soto M., et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2043–2050. doi: 10.1056/NEJMoa1910437.
41. Wang S., Xu M., Wang W., Cao X., Piao M., Khan S., Yan F., Cao H., Wang B. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One*. 2016 Aug 16;11(8): e0161174. doi: 10.1371/journal.pone.0161174.
42. Golovenko A.O., Golovenko O.V., Khalif I.L. The experience of successful fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;136(12):115–120. (in Russ.) Головенко, А.О., Головенко О.В., Халиф И.Л. Опыт успешной трансплантации фекальной микробиоты при рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 136, № 12. – С. 115–120.
43. Schreiner E.B., Morozov V.V., Khavkin A.I., Vlasov V.V., Kulikov V.D., Koltsova S.T. The experience of the fecal microbiota transplantation in a patient with clostridial infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(12):80–83. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-80-83. Шрайнер Е.В., Морозов В.В., Хавкин А.И., Власов В.В., Куликов В.Г., Кольцова С.Т. Опыт проведения трансплантации фекальной микробиоты у пациентки с клостридиальной инфекцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(12):80–83. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-80-83.
44. Zakharenko A.A., Shfyk I.V., Suvorov A.N., et al. Application of fecal transplantation in the treatment of no-clostridia antibiotic-associated colitis. *Koloproktologia*. 2017;(2):75–79. (In Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-75-79. Захаренко А.А., Шлык И.В., Суворов А.Н. и др. Применение фекальной трансплантации при лечении неклостридиального антибиотик-ассоциированного колита (клинический случай). *Колонпроктология*. 2017;(2):75–79. doi: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-75-79.
45. Karpuknin O. Yu., Ziganshin M.I., Khasanov E.R., Bikbov B.Sh. Transplantation of fecal microbiota: results of a pilot study. *Practical Medicine*. 2018;16(7 (part 2)):35–39. (in Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-35-39. Карпукнин О.Ю., Зиганшин М.И., Хасанов Э.Р., Бикбов Б.Ш. Трансплантация фекальной микробиоты: результаты пилотного исследования. Практическая медицина. 2018. Том 16, No 7 (часть 2), С. 35–39. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-35-39.
46. Goloshchapov O.V., Kucher M.A., Chukhlovina A.B. Gut microbiome in hematopoietic stem cell transplantation: patient- and treatment-related factors. *Cell Ther Transplant*. 2018; 7(4): 16–28. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-4-16-28.
47. Goloshchapov O.V., Kucher M.A., Suvorova M.A., et al. A first experience of therapy of multi-resistant infectious complications associated with *Clostridium difficile* and *Klebsiella pneumoniae*, using a method of fecal microbi-

- ota transplantation in patients after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2017; 15(3): 65–74. (In Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2017–3–65–74.
- Голощяпов О. В., Кучер М. А., Суворова М. А., Клементьева Р. В., Щербаков А. А., Швецов А. Н., Моисеев И. С., Чухловин А. Б., Афанасьев Б. В. Первый опыт терапии полирезистентных инфекционных осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile* и *Klebsiella pneumoniae*, методом трансплантации фекальной микробиоты у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Инфекционные болезни*. 2017; 15(3): 65–74. doi: 10.20953/1729–9225–2017–3–65–74.
48. Goloshchapov O. V., Churakina D. V., Kucher M. A., et al. Fecal microbiota transplantation in critical condition patients in hematological practice. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(3):63–73. (In Russ.) doi: 10.21292/2078–5658–2019–16–3–63–73.
- Голощяпов О. В., Чуракина Д. В., Кучер М. А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при критическом состоянии пациентов в онкогематологической практике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 63–73 doi: 10.21292/2078–5658–2019–16–3–63–73.
49. Stoma I.O. [Microbiome in medicine: a guide for doctors]. Moscow. GEOTAR-Media Publ., 2020. 320 P. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970458440.html> (Access: 29.12.2022). doi: 10.33029/9704–5844–0-MIM-2020–1–320.
- Стома И. О. Микробиом в медицине: руководство для врачей / И. О. Стома. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 320 с. – ISBN 978–5–9704–5844–0. – Текст: электронный // URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970458440.html> (дата обращения: 29.12.2022).
50. Shrayner Ye. V., Kurilovich S. A., Osipenko M. F., Vlasov V. V. [Intestinal microbiota transplantation: therapeutic potential in diseases of the digestive system]. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014 (5): 63–68.
- Шрайнер Е. В., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Власов В. В. Трансплантация кишечной микробиоты: терапевтический потенциал при болезнях органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014 (5): 63–68. ISSN 2658–6673.
51. Aas J., Gessert C. E., Bakken J. S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis*. 2003 Mar 1;36(5):580–5. doi: 10.1086/367657.
52. Cui B., Feng Q., Wang H., et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;30(1):51–8. doi: 10.1111/jgh.12727.
53. Mattila E., Uusitalo-Seppälä R., Wuorela M., et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):490–6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.037.
54. Lee C.H., Belanger J. E., Kassam Z., Smieja M., Higgins D., Broukhanski G., Kim P. T. The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;33(8):1425–8. doi: 10.1007/s10096–014–2088–9.
55. Tikunov A.YU., Morozov V.V., Shvalov A.N., et al. Fecal microbiome change in patients with ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020; 24(2):168–175. (in Russ.) doi: 10.18699/VJ20.610.
- Тикунов А. Ю., Морозов В. В., Швалов А. Н. и др. Изменение кишечного микробиома пациентов с язвенным колитом после трансплантации кишечной микробиоты. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020; 24(2):168–175. doi: 10.18699/VJ20.610.
56. Tikunov A.Y., Shvalov A.N., Morozov V.V., et al. Taxonomic composition and biodiversity of the gut microbiome from patients with irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and asthma. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(8):864–873. (in Russ.) doi: 10.18699/VJ21.100.
- Тикунов А. Ю., Швалов А. Н., Морозов В. В. и др. Таксономический состав и биоразнообразие кишечного микробиома пациентов с синдромом раздраженного кишечника, язвенным колитом и бронхиальной астмой. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(8):864–873. DOI 10.18699/VJ21.100.
57. Goloshchapov O.V., Olekhovich E. I., Sidorenko S.V., et al. Long-term impact of fecal transplantation in healthy volunteers. *BMC Microbiol*. 2019 Dec 30;19(1):312. doi: 10.1186/s12866–019–1689-y.
58. Goloshchapov O.V., Chukhlovina A. B., Bakin E. A., et al. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: methods, clinical effects, safety. *Ter Arkh*. 2020 Sep 1;92(7):43–54. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.07.000773.
- Голощяпов О. В., Чухловин А. Б., Бакин Е. А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (7): 43–54. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000773.
59. Goloshchapov O.V., Chukhlovina A. B., Stanevich O. V., et al. Fecal microbiota transplantation in children: first experience and prospects for clinical application. *Pediatrics n.a. G. N. Speransky*. 2021; 100 (3): 17–27. (in Russ.)
- Голощяпов О. В., Чухловин А. Б., Станевич О. В. и др. Трансплантация фекальной микробиоты у детей: первый опыт и перспективы клинического применения. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (3): 17–27.
60. Youngster I., Russell G. H., Pindar C., Ziv-Baran T., Sauk J., Hohmann E. L. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014 Nov 5;312(17):1772–8. doi: 10.1001/jama.2014.13875.
61. Blackburn L.M., Bales A., Caldwell M., Cordell L., Hamilton S., Kreider H. Fecal microbiota transplantation in patients with cancer undergoing treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2015 Feb;19(1):111–4. doi: 10.1188/15.CJON.111–114.
62. Gudovshchikova N. I. [Development of a technique for isolating microbiota for subsequent transplantation]. [All-Russian Final 77th Student Scientific Conference. N. I. Pirogov: collection of materials]. Tomsk, April 24–26, 2018. Tomsk. SibGMU Publ., 2018, pp. 420–421.
- Гудовщикова, Н. И. – Разработка методики выделения микробиоты для последующей трансплантации // Всероссийская итоговая 77-я студенческая научная конференция им. Н. И. Пирогова: сборник материалов, Томск, 24–26 апреля 2018 г. – Томск: СибГМУ, 2018 – С. 420–421.
63. Kao D., Roach B., Silva M., et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Nov 28;318(20):1985–1993. doi: 10.1001/jama.2017.17077.