



Перспективы микробной терапии в современной медицине

Суворов А.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины», (ул. Академика Павлова, д. 126, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

Для цитирования: Суворов А.Н. Перспективы микробной терапии в современной медицине. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(7): 5–11 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-5-11

✉ Для переписки:

Суворов

Александр

Николаевич

navivus2@gmail.com

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела молекулярной микробиологии им. академика РАН А.А. Тотоляна

Резюме

На современном уровне научных знаний об организации биологических систем роль микроорганизмов в их функционировании представляется вполне очевидной. Однако, значение микроорганизмов и роли нарушения микроэкологии в развитии патологий соматического характера до сих пор не является предметом споров и дискуссий. Данная обзорная статья посвящена разъяснению позиции автора, касающейся современных перспектив использования микроорганизмов в качестве средств коррекции дисбиотических состояний. Обсуждается как использование чужеродных микроорганизмов в виде пробиотиков или фекальных трансплантатов, так и перспектива применения собственных, индигенных бактерий для восстановления индивидуальных микробиоценозов человека и животных.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, трансплантация фекальной микробиоты, аутопробиотики, дисбиоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: YBYVXM



Prospects for microbial therapy in modern medicine

A.N. Suvorov

Institute of Experimental Medicine, (12b, Acad. Pavlov Str., St. Petersburg, 197376, Russia)

For citation: Suvorov A.N. Prospects for microbial therapy in modern medicine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(7): 5–11. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-5-11

✉ *Corresponding author:*

Alexander N.

Suvorov

navivus2@gmail.com

Alexander N. Suvorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Molecular Microbiology; ORCID: 0000–0003–2312–5589

Summary

At the current level of scientific knowledge about the organization of biological systems, the role of microorganisms in their functioning seems quite evident. However, the significance of microorganisms and the role of disturbances in microecology in the development of somatic pathologies remains a subject of debate and discussion. This review article is dedicated to explaining the author's position regarding the current prospects for using microorganisms as a means of correcting dysbiotic

conditions. It discusses both the use of foreign microorganisms in the form of probiotics or fecal transplants, and the prospect of using one's own, indigenous bacteria to restore the individual microbial ecology of humans and animals.

Keywords: microbiota, microbiome, fecal microbiota transplantation, autologous microbial transplantation, autoprobiotics, dysbiosis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Предположительно, все многоклеточные организмы, включая кораллы, червей и насекомых, содержат помимо собственных клеток микроорганизмы – микробиоту [1, 2, 3]. Микробиота многоклеточных представляет собой сообщество разнообразных микроорганизмов: бактерий, вирусов, архей, грибов и простейших, которые в совокупности содержат множество генов, составляющих микробиом. Учитывая роль бактерий в микробиоте, теперь известно, что человеческая кишечная экосистема представлена тысячами микробных видов, составляющих триллионы клеток, которые превышают количество собственных клеток человека [4]. Человеческий микробиом не является исключением и, похоже, сформировался

и развивался задолго до того, как кроманьонцы пришли в Европу из Африки [5]. Логично предположить, что все это неслучайно, и, что человеческий микробиом развивался вместе с эволюцией человечества как вида.

Количество доказательств, подталкивающих современную биологическую науку к более глубокому пониманию работы любого организма как сообщества макро и микроорганизмов, которая функционирует только благодаря сотрудничеству микро и макромиров, постоянно растет. Поэтому каждый из участников важен для существования системы в целом, а, значит, и в случае заболеваний надо восстанавливать как макроорганизм, так и его микромир.

Логика использования микробной терапии

Очевидно, что все люди и животные на деле являются холобионтами – сообществами носителя или хозяина и их ассоциированной микробиоты как единой экологической единицы. Теория холобионтов является хорошей рабочей концепцией, объясняющей режим функционирования любого организма, и научных доказательств последней более, чем достаточно. Возвращаясь к истории биологического мира, скорее всего, появление многоклеточных структур стало выгодным благодаря изменению атмосферы с появлением кислорода в качестве побочного продукта функционирования фотосинтетических бактерий и растений. Скрываясь внутри многоклеточной оболочки, анаэробные бактерии смогли выжить и размножаться. Конечно, эти сложные микро- и макросистемы нуждались в тонкой настройке и зависели от множества факторов, таких как источник питательных веществ, температура, радиация, атмосфера, pH и т.д.

С увеличением сложности многоклеточного организма микробиота становилась все более структурированной и изощренной, а некоторые из древних микроорганизмов преобразовались в клеточные органеллы, такие как митохондрии и хлоропласты. Основным контролером микробного баланса в организме стала врожденная иммунная система, которая формировалась с учетом особенности индивидуальной микробиоты в первые годы жизни. У людей требуется около трех лет, чтобы иммунитет сформировал представление об антигенах всех его обитателей, принимая их за свои собственные [6, 7]. И лишь к трем годам

устанавливается баланс между микро и микромиром в организме человека. Дело в том, что помимо времени, нужного для созревания всей системы врожденного иммунитета, сама микробиота достаточно сильно меняется в первые годы жизни. Так, например, после прекращения грудного вскармливания ребенка в составе его микробиоты резко сокращается число бифидобактерий, продуцирующих ферменты, нужные для утилизации сахаров материнского молока. На более поздних этапах жизни столь резких изменений в составе микробиоты не происходит и индивидуальный состав микробиоты сохраняется до старости.

После установления системы иммунологического мониторинга внутри организма изменения в составе микробиома происходят только в случае резкой смены рациона, стресса, медицинского вмешательства, развития хронической патологии или инфекции. В случае, когда холобионт встречается с антигенно чуждыми микроорганизмами, иммунная система реагирует соответствующим образом с помощью различных молекулярных и физиологических реакций, включая антитела, привлечение клеток – убийц (макрофаги или нейтрофилы), повышение температуры тела, рвота, диарея, зуд, чихание, кашель и т.д.

Длительный дисбаланс состава микробиоты вызывает дисбиотическое состояние, которое приводит к различным последствиям с разной степенью патологии, включая соматические заболевания различных органов и систем. В случае возникновения дисбиоза у человека, в зависимости от различных локализаций микробиоты

(кишечник, кожа, мочеполовая система, ротовая полость), дисбиоз может привести к заболеваниям, связанным с местом колонизации, таким как заболевания желудочно-кишечного тракта, кожные болезни, вагиноз, пародонтит и т.д. Кроме того, многие системные заболевания человека, такие как неврологические заболевания, метаболические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания или рак, тоже чаще всего связаны с дисбиозом. Дисбиоз, являясь индивидуальным изменением состава микробиоты, может быть уменьшен или полностью излечен быстрой реакцией защитных систем хозяина, однако во многих случаях усилия

внутренней системы защиты организма оказываются неэффективными. При этом для восстановления экосистемы холобионта требуется экзогенное введение микроорганизмов, что и является микробной терапией.

Микробная терапия основана на использовании полезных для здоровья бактерий, грибов или вирусов в качестве терапевтических средств. Основная идея использования экзогенных микробов в качестве лекарств заключается в предположении, что экзогенные микроорганизмы восстанавливают нарушенную микробиоту до её нормального (индивидуально адаптированного) состояния.

Пробиотики, пребиотики, бактериофаги в микробной терапии

Исторически, все нации мира использовали различные продукты, содержащие микробы, которые за тысячи лет проб и ошибок оказались полезными для здоровья (сыры, пиво, йогурты, хамон и т.д.). После первых работ по изучению бактерий в составе болгарского йогурта, проведенных русским ученым, лауреатом Нобелевской премии И.И. Мечниковым, стало очевидно, что некоторые бактерии, особенно относящиеся к группе молочнокислых бактерий (LAB), могут быть полезны для здоровья. Начиная с работ Мечникова, некоторые из LAB исследовались в клиниках как дополнение к терапии заболеваний, ассоциированных с дисбиозом. Позже бактерии и продукты питания, содержащие бактерии, были отнесены к *пробиотикам* – живым микроорганизмам, обеспечивающим полезные для здоровья функции. Большинство известных пробиотиков на рынке в настоящее время принадлежат к лактобактериям (лактобациллам, лактококкам и энтерококкам), однако ряд штаммов бифидобактерий, бацилл и кишечной палочки также относят к пробиотикам [9].

Новые пробиотики постепенно приобретают характеристики целевых лекарств, направленных на терапию и устранение специфических бактериальных патогенов или специфическую модуляцию иммунного ответа с про- или противовоспалительными свойствами. Однако даже в случае успешной пробиотической терапии положительный эффект от приема пробиотиков носит временный характер из-за того, что чуждые бактерии устраняются из организма иммунной системой хозяина или из-за антагонизма с микробиотой хозяина.

Помимо пробиотиков, являющихся живыми объектами, также были обнаружены вещества, которые после употребления способны улучшать состав микробиоты. Эти вещества, обеспечивающие питательные преимущества для индигенной микробиоты, были названы *пребиотиками*. Наиболее широко используемыми пребиотиками являются пищевые волокна и олигосахариды, такие как лактулоза или инулин.

Биологические причины, помимо использования пробиотиков или пребиотиков перорально или с продуктами питания, заключаются в улучшении состава микробиоты, создавая микробную среду, необходимую для устранения дисбиоза. Пробиотики, потребляемые в количестве, которое обычно выше нормального представительства родственных им штаммов в индивидуальной микробиоте, обеспечивают рост местных бактерий, в то время как пребиотики также являясь субстратом для резидентных бактерий обеспечивают синтез некоторых метаболитов, таких как короткоцепочные жирные кислоты (SCFA) и ряда других веществ, полезных для здоровья [10].

Вирусы бактерий (*бактериофаги*) также могут быть отнесены к возможным инструментам микробной терапии. Бактериофагов в кишечнике еще больше, чем бактерий и их роль в поддержании микробного состава еще предстоит оценить. Бактериофаги, способные размножаться, на бактериях и их лизировать, обычно являются специфичными для каждого бактериального штамма и в настоящее время рассматриваются в качестве замены или дополнения к антибиотикам для устранения конкретного патогена из микробной экосистемы [11].

Механизмы действия микробной терапии

Как и любая стабильная биологическая система, индивидуальный микробиом нуждается в защите от вторжений или внезапных изменений окружающей среды. При любой инфекции или в случае появления патогенов в экосистеме еще до проявления инфекционного заболевания первой реакцией микробиоты является попытка скорейшего исключения патогена. Существует множество инструментов, которые могут достичь этой цели со стороны местной микробиоты, которая может использовать такие подходы, как конкурентное

исключение или производство антимикробных веществ. Конкурентному исключению могут способствовать метаболические особенности каждого вида бактерий в микробиоте, которые адаптированы к очагам колонизации (находящихся в планктонной фазе, на поверхности слизистой оболочки, или в биопленке), или синтез различных антимикробных веществ, включая органические кислоты или бактериоцины.

Бактериальная геномика показывает, что практически все бактериальные геномы содержат гены

бактериоцинов вместе со сложными механизмами их экспрессии и индивидуальным иммунитетом против собственных антибактериальных пептидов.

Бактериофаги также могут использоваться в качестве лечебного средства с целью устранения патогенных бактерий из экосистемы, при этом следует понимать, что, как в случае антибиотиков или антимикробных пептидов, к бактериофагам может формироваться устойчивость бактерий.

Со стороны хозяина (макроорганизма) на появление патогена слизистая оболочка также реагирует выработкой различных антимикробных пептидов, таких как альфа- и бета-дефензины, HD5, HD6, RegIII или кателицидин [12–15]. В случае

метаболических нарушений, таких как непереносимость лактозы или отсутствие определенных метаболических путей, местные бактерии могут улучшить метаболизм, восполняя организм хозяина недостающими ферментами или необходимыми веществами. В принципе, микроорганизмы, принимаемые в качестве пробиотиков, действуют точно так же, как местная микробиота, но в большем количестве. Например, многие лабораторные пробиотики содержат и экспрессируют многочисленные бактериоцины с высокой эффективностью экспрессии или обеспечивают биологически необходимые молекулы, такие как ферменты или витамины.

Аутологичная микробиологическая терапия (аутопробиотики)

Использование индигенных бактерий в качестве средств микробной терапии является одним из способов преодоления ограничений, связанных с использованием пробиотиков. Согласно современным иммунологическим концепциям, для формирования врожденного иммунитета требуется время около 1000 дней с момента рождения. Это время необходимо для выработки механизмов иммунологической толерантности к собственным антигенам, в том числе к антигенам микробиоты – грибам, бактериям и вирусам. С этого момента организм учится отличать свою собственную микробиоту от экзогенных микроорганизмов, вытесняя нежелательные (потенциально опасные) микроорганизмы местными бактериями и грибами.

Для понимания значимости этого тезиса достаточно вспомнить, что любая бактерия может экспрессировать на поверхности до 500 белков, каждый из которых содержит несколько высокоиммуногенных Т и В клеточных эпитопов. Индигенные грибы и простейшие также содержат на поверхности множество антигенов, которые более чем полноценно представлены клеткам иммунной системы.

Таким образом, механизмы иммунологической толерантности выдерживают колоссальную нагрузку внутри нашего организма.

Следовательно, теоретически бактерии, выделенные из их собственной (индигенной) микробиоты и выращенные вне организма, не должны вызывать иммунологических конфликтов с организмом-хозяином, а также способны к длительной колонизации организма, так как их «помнит» собственная иммунная система.

Пробиотики, будучи гетерогенными по отношению к хозяину, не способны к длительной колонизации, что снижает их ценность как факторов, восстанавливающих микробиоту в случае дисбактериоза.

Еще одним аргументом в пользу замены пробиотиков микроорганизмами из их собственной микробиоты является способность сложных микробных сообществ выстраивать симбиотические отношения с другими компонентами микробиоты, «помогая» другим местным бактериям. Термин «аутопробиотик» описывает местные бактерии, отобранные из микробиоты хозяина в качестве

полезных для здоровья организма. Первоначально этот термин был предложен российскими учеными В. Коршуновым, Б. Шендеровым и М. Манвеловой, которые первыми предложили использовать местные бифидо- и лактобактерии в качестве пробиотиков [16].

Однако, эти исследователи не учитывали, что индигенная микробиота может достаточно часто становиться причиной инфекций, особенно у иммунокомпрометированных пациентов, например, при длительной химиотерапии, хронических воспалительных процессах с применением нескольких курсов антибиотиков и после оперативных вмешательств. Для устранения этого существенного недостатка была разработана технология получения аутопробиотиков, основанная на предварительной генетической оценке штаммов аутопробиотиков, которая позволила исключить штаммы, содержащие в своем геноме потенциальные факторы вирулентности. Технология была оценена путем тестирования способности штаммов восстанавливать микробиоту на лабораторных животных с дисбактериозом [18]. В серии экспериментальных исследований с индигенными энтерококками, лактобациллами, бифидобактериями, а также различными вариантами микробных консорциумов было убедительно показано, что прием аутопробиотиков у животных с дисбактериозом кишечника позволяет вернуть микрофлору в состояние, соответствующее здоровому организму [19]. Преимуществом аутопробиотиков оказались их выраженные антагонистические свойства по отношению к патогенам, а также длительная (более 45 дней) персистенция в кишечнике, без подавления его резидентных представителей.

Исследования с использованием методов геномного и биоинформатического анализа подтвердили правильность первоначальной гипотезы. После приема аутопробиотиков на основе одного выбранного штамма или смеси местных бифидобактерий и энтерококков было отмечено увеличение выработки противовоспалительных и регуляторных цитокинов (в первую очередь IL-10), что снижало хроническое воспаление [19]. Также было показано, что аутопробиотики значительно влияют на ферментативную активность кишечного эпителия в различных отделах кишечника. В частности, было

доказано, что аутопробиотические энтерококки и бифидобактерии значительно повышают активность ферментов, участвующих в углеводном обмене в химусе, компенсаторно, за счет механизмов обратной связи, снижая их выработку в эпителии. В то же время активность щелочной фосфатазы в химусе после воздействия аутопробиотиков повышалась, возможно, способствуя утилизации ЛПС, а в сыворотке крови она восстанавливалась до уровня, определенного у здоровых животных. Это подразумевает участие аутопробиотиков в восстановлении метаболических функций и противодействии эндотоксинам грамотрицательных бактерий. Масс-спектрометрический анализ метаболитов (было оценено более 100 метаболитов) сыворотки крови лабораторных животных, получавших аутопробиотики, показал, что местные бактерии, в первую очередь *Bifidobacterium spp.*, способны значительно нейтрализовать негативное воздействие протеобактерий. Успешные доклинические

исследования аутопробиотиков в виде местных лактобацилл, энтерококков и комбинации бифидобактерий и энтерококков были подкреплены клиническими исследованиями аутопробиотиков при лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК), кампилобактерных и хеликобактерных инфекций, болезни Паркинсона, колоректального рака, метаболического синдрома, бактериального вагинита и воспалительных заболеваний полости рта [20–24]. Ни в одном из случаев клинических исследований не было отмечено каких-либо побочных эффектов, и уровень приверженности пациентов к аутопробиотической терапии был чрезвычайно высоким. У всех пациентов с вышеуказанными заболеваниями наблюдалась тенденция к снижению уровня гамма-протеобактерий, относящихся к семейству Enterobacteriaceae. При всех перечисленных заболеваниях наблюдалось нормализация стула, исчезновение болей при СРК и уменьшение симптомов спондилоартрита [25, 26].

Другие способы микробной терапии

Альтернативным подходом к микробной терапии, который интенсивно развивается в последнее время, является *трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)*. Идея этой технологии основана на предположении, что микробиота от здорового донора может быть «пересажена» человеку с дисбиотическим состоянием. Как правило, гетерологичная трансплантация фекальной микробиоты, при которой фекалии от «здорового» донора пересаживаются больному человеку, используется для лечения инфекционных заболеваний, таких как рецидивирующая инфекция *Clostridioides difficile* (CDI), с частотой излечения до 90% [27–30]. У людей, при неэффективности лечения антибиотиками, ТФМ стала основным методом лечения CDI. Экстраполируя преимущества при лечении CDI, ТФМ пытались применять при других заболеваниях, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), но клинический ответ был различным и значительно менее эффективным [31, 32]. Различия в клиническом ответе на ТФМ могут быть связаны с тем, что CDI вызывается клостридиальной инфекцией, в то время как ВЗК представляет собой сложное иммунологическое воспалительное заболевание, которое проявляется преимущественно в стенке кишечника генетически восприимчивых хозяев. Ведутся исследования по использованию ТФМ и при других заболеваниях человека, включая метаболические расстройства. Однако терапия с помощью ТФМ имеет ряд существенных недостатков, помимо несоответствия микробиоте реципиента. Основным недостатком ТФМ является невозможность обеспечить безопасность при пересадке донорской микробиоты пациенту. Чужеродные вирусы и ДНК неизбежно попадают в препарат вместе с комплексом донорских бактерий, что делает непредсказуемыми отдаленные последствия трансплантации микробиоты [33, 34].

Альтернативой трансплантации фекальной микробиоты является так называемая аутологичная

трансплантация фекальной микробиоты (*а-ТФМ*) – альтернативный подход к ТФМ, когда микробиота сохраняется после взятия у хозяина в здоровом состоянии и консервируется путем глубокой заморозки без генетического анализа состава для последующего использования на фоне дисбактериоза. А-ТФМ предполагает сохранение фекалий в здоровом состоянии для последующего использования при восстановлении микробиоты кишечника после нарушения. Такой подход позволяет преодолеть препятствие, связанное с внедрением чужеродной для реципиента микробиоты, и в некотором смысле аналогичен аутопробиотической технологии. Аутологичная трансплантация микробиоты была опробована у пациентов с ожирением, онкогематологией, синдромом раздраженного кишечника, диареей, связанной с приемом антибиотиков, и рядом других патологических состояний [35, 36]. Доказано, что этот подход безопасен и хорошо воспринимается пациентами, в том числе с ослабленным иммунитетом. После лечения а-ТФМ показатели α -разнообразия возвращаются к исходному среднему уровню, а индекс сходства показывает восстановление микробных сообществ. Это может быть наиболее полезно для пациентов, получающих интенсивную химиотерапию и антибиотики, обеспечивающие хорошее восстановление микробиоты кишечника. В пилотном клиническом исследовании а-ТФМ была доказана эффективность подхода в отношении таксономического состава микробиома желудочно-кишечного тракта, содержания генов резистентности и метаболической способности [37]. Пациенты с ВЗК также продемонстрировали хороший клинический ответ среди исследуемой группы пациентов, что было подтверждено анализом метаболома [38]. Преимущества а-ТФМ кажутся очевидными. Хотя выбор донора стал ключевым фактором успеха ТФМ, использование гетерологичных донорских испражнений по-прежнему подвергает реципиента риску заражения инфекционными/патогенными

микроорганизмами. Однако риск сохранения патобионтов в образце кала здорового пациента, который может быть опасен при ослабленном иммунитете, все еще существует. Хорошей альтернативой а-ТФМ может быть использование консорциума местных бактерий, выращенных без патогенных веществ на искусственных питательных средах

[39]. Отличие этой процедуры заключается в отборе консорциума, свободного от потенциально патогенных бактерий или вирусов, которые вытесняются местными непатогенными бактериями, выращенными на селективных средах и протестированными перед внедрением в качестве полезного для здоровья продукта.

Заключение и перспективы на будущее

Резюмируя изложенное, можно заметить, что разнообразный мир микроорганизмов, населяющих организм человека, необходим для его нормального функционирования. В современной научной литературе постоянно возникают дополнительные данные, указывающие на участие микробиоты практически во всех физиологических процессах организма, поставляя необходимые для нашей жизни вещества, стимулируя нашу иммунную систему и защищая нас от патобионтов. Любопытно, то микробиота влияет и на работу нервной системы и головного мозга, вырабатывая нейромедиаторы, определяющие наше социальное поведение. При

этом каждый год появляются все новые данные в поддержку значения микробиоты в нашей жизни. Не удивительно, что восстановление микробного баланса становится ключом к восстановлению здоровья организма в целом. Научное сообщество постепенно приходит к пониманию роли индигенной микробиоты в этих процессах. В разных странах мира активно создаются биобанки с донорской микробиотой. На мой взгляд, биобанки персонализированной (собственной) микробиоты, созданные в период физиологического здоровья организма, могут стать источником полезных бактерий для микробной терапии людей в случае заболевания.

Литература | References

- Peixoto R.S., Sweet M., Villela H.D.M., Cardoso P., Thomas T., Voolstra C.R., Høj L., Bourne D.G. Coral Probiotics: Premise, Promise, Prospects. *Annu Rev Anim Biosci.* 2021 Feb 16;9:265–288. doi: 10.1146/annurev-animal-090120–115444.
- Cabreiro F., Gems D. Worms need microbes too: microbiota, health and aging in *Caenorhabditis elegans*. *EMBO Mol Med.* 2013 Sep;5(9):1300–10. doi: 10.1002/emmm.201100972.
- Engel P., Moran N.A. The gut microbiota of insects – diversity in structure and function. *FEMS Microbiol Rev.* 2013 Sep;37(5):699–735. doi: 10.1111/1574–6976.12025.
- Heintz-Buschart A., Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol.* 2018 Jul;26(7):563–574. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.002.
- Warinner C., Speller C., Collins M.J., Lewis C.M. Jr. Ancient human microbiomes. *J Hum Evol.* 2015 Feb;79:125–36. doi: 10.1016/j.jhevol.2014.10.016.
- Nelson B.N., Friedman J.E. Developmental Programming of the Fetal Immune System by Maternal Western-Style Diet: Mechanisms and Implications for Disease Pathways in the Offspring. *Int J Mol Sci.* 2024 May 29;25(11):5951. doi: 10.3390/ijms25115951.
- Lederberg J. Infectious history. *Science.* 2000;288(5464):287–293. doi: 10.1126/science.288.5464.287.
- Pendse M., Hooper L.V. Immunology: Mum's microbes boost baby's immunity. *Nature.* 2016 May 5;533(7601):42–3. doi: 10.1038/nature17895.
- Tiffany C.R., Bäuml A.J. Dysbiosis: from fiction to function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019 Nov 1;317(5):G602–G608. doi: 10.1152/ajpgi.00230.2019.
- Liang D., Wu F., Zhou D., Tan B., Chen T. Commercial probiotic products in public health: current status and potential limitations. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(19):6455–6476. doi: 10.1080/10408398.2023.2169858.
- Luzzi A., Briata I.M., Di Napoli I., Giugliano S., Di Sabatino A., Rescigno M., Cena H. Prebiotics, probiotics, synbiotics and postbiotics to adolescents in metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2024 Jun;43(6):1433–1446. doi: 10.1016/j.clnu.2024.04.032.
- Hatfull G.F., Dedrick R.M., Schooley R.T. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Annu Rev Med.* 2022 Jan 27;73:197–211. doi: 10.1146/annurev-med-080219–122208.
- Bals R., Weiner D.J., Mosconi A.D., Meegalla R.L., Wilson J.M. Augmentation of innate host defense by expression of a cathelicidin antimicrobial peptide. *Infect Immunol.* 1999;67:6084–9. doi: 10.1128/IAI.67.11.6084–6089.1999.
- Wilson C.L., Ouellette A.J., Satchell D.P. et al. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science.* 1999 Oct 1;286(5437):113–7. doi: 10.1126/science.286.5437.113.
- Birchler T., Seibl R., Büchner K., Loeliger S., Seger R., Hossle J.P., Aguzzi A., Lauener R.P. Human Toll-like receptor 2 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein. *Eur J Immunol.* 2001 Nov;31(11):3131–7. doi: 10.1002/1521–4141.
- Ayabe T., Satchell D.P., Wilson C.L., Parks W.C., Selsted M.E., Ouellette A.J. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol.* 2000 Aug;1(2):113–8. doi: 10.1038/77783.
- Shendereov B.A., Manvelova M.A., Stepanchuk Iu.B., Skiba N.E. Probiotiki i funktsional'noe pitanei [Probiotics and functional food]. *Antibiot Khimioter.* 1997;42(7):30–4. Russian. PMID: 9334147.
- Suvorov A., Simanenkova V., Gromova L. et al. Enterococci as probiotics or autoprobiotics, in "Prebiotics and probiotics potential for human health" 18 April, 2011, Sofia, pp. 104–112.
- Ermolenko E., Gromova L., Borshev Y. et al. Influence of different probiotic lactic Acid bacteria on microbiota and metabolism of rats with dysbiosis. *Biosci Microbiota Food Health.* 2013;32(2):41–9. doi: 10.12938/bmfh.32.41.

20. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M. et al. Autoprobiotics as an Approach for Restoration of Personalised Microbiota. *Front Microbiol.* 2018 Sep 12;9:1869. doi: 10.3389/fmicb.2018.01869.
21. Ermolenko E., Koroleva I., Suvorov A. «Microbial Therapy with Indigenous Bacteria: From Idea to Clinical Evidence.» *Microbiome in 3P Medicine Strategies: The First Exploitation Guide.* Cham: Springer International Publishing, 2023. 251–274. doi: 10.1007/978-3-031-19564-8_9.
22. Ermolenko E., Sitkin S., Vakhitov T. et al. Evaluation of the effectiveness of personalised therapy for the patients with irritable bowel syndrome. *Benef Microbes.* 2023 Apr 18;14(2):119–130. doi: 10.3920/BM2022.0053.
23. Baryshnikova N.V., Ilna A.S., Ermolenko E.I., Uspenskiy Y.P., Suvorov A.N. Probiotics and autoprobiotics for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *World J Clin Cases.* 2023 Jul 16;11(20):4740–4751. doi: 10.12998/wjcc.v11.i20.4740.
24. Koroleva I.V., Mikhaylova E.S., Zhukovskaia E.S., Kraeva L.A., Suvorov A.N. Clinical and microbiological evaluation of the efficacy of autoprobiotics in the combination treatment of chronic generalized periodontitis. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2021;16(1), 15–32.
25. Ermolenko E., Baryshnikova N., Alekhina G. et al. Autoprobiotics in the Treatment of Patients with Colorectal Cancer in the Early Postoperative Period. *Microorganisms.* 2024;12:980. doi: 10.3390/microorganisms12050980.
26. Artemev I.A., Ermolenko E.I., Kotyleva M.P. et al. Use of autoprobiotics in the complex therapy of axial spondyloarthritis. *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2023;3(1):80–97. (In Russ.) doi: 10.18705/2782-38062023-3-1-80-97.
27. Baktash A., Terveer E.M., Zwittink R.D., Horning B.V.H., Corver J., Kuijper E.J., Smits W.K. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Front Microbiol.* 2018 Jun 12;9:1242. doi: 10.3389/fmicb.2018.01242.
28. Stripling J., Rodriguez M. Current Evidence in Delivery and Therapeutic Uses of Fecal Microbiota Transplantation in Human Diseases – *Clostridium difficile* Disease and Beyond. *Am J Med Sci.* 2018 Nov;356(5):424–432. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.010.
29. Baron T.H., Kozarek R.A. Fecal microbiota transplant: we know its history, but can we predict its future? *Mayo Clin Proc.* 2013 Aug;88(8):782–5. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.007.
30. Olesen S.W., Panchal P., Chen J., Budree S., Osman M. Global disparities in faecal microbiota transplantation research. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):241. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30452-2.
31. Osman M., Budree S., Kelly C.R., Panchal P., Allegretti J.R., Kassam Z; OpenBiome Collaborators. Effectiveness and Safety of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridioides Difficile* Infection: Results From a 5344-Patient Cohort Study. *Gastroenterology.* 2022 Jul;163(1):319–322. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.051.
32. D Goldenberg S., Merrick B. The role of faecal microbiota transplantation: looking beyond *Clostridioides difficile* infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2021 Jan 25;8:2049936120981526. doi: 10.1177/2049936120981526.
33. Olesen S.W., Panchal P., Chen J., Budree S., Osman M. Global disparities in faecal microbiota transplantation research. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):241. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30452-2.
34. Green J.E., Davis J.A., Berk M. et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2020 Nov 9;12(1):1–25. doi: 10.1080/19490976.2020.1854640.
35. Rinott E., Youngster I., Yaskolka Meir A. et al. Effects of Diet-Modulated Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Weight Regain. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(1):158–173.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.041.
36. Malard F., Vekhoff A., Lapusan S. et al. Gut microbiota diversity after autologous fecal microbiota transfer in acute myeloid leukemia patients. *Nat Commun.* 2021 May 25;12(1):3084. doi: 10.1038/s41467-021-23376-6.
37. Bulow C., Langdon A., Hink T. et al. Impact of Amoxicillin-Clavulanate followed by Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Fecal Microbiome Structure and Metabolic Potential. *mSphere.* 2018 Nov 21;3(6): e00588–18. doi: 10.1128/mSphereDirect.00588–18.
38. Basson A.R., Zhou Y., Seo B., Rodriguez-Palacios A., Cominelli F. Autologous fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Transl Res.* 2020 Dec;226:1–11. doi: 10.1016/j.trsl.2020.05.008.
39. Ermolenko E., Kotyleva M., Kotrova A. et al. Consortium of Indigenous Fecal Bacteria in the Treatment of Metabolic Syndrome. *Microorganisms.* 2022; 10(8):1574. doi: 10.3390/microorganisms10081574.