

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-102-112

## Фекальная трансплантация: клинические реалии и перспективы в терапии метаболического синдрома

Сас Е. И., Гриневич В. Б., Барнакова В. А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6)

### Fecal transplantation: clinical realities and prospects in the treatment of metabolic syndrome

E. I. Sas, V. B. Grinevich, V. A. Barnakova

Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)

**Для цитирования:** Сас Е. И., Гриневич В. Б., Барнакова В. А. Фекальная трансплантация: клинические реалии и перспективы в терапии метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 102–112. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-102-112

**For citation:** Sas E. I., Grinevich V. B., Barnakova V. A. Fecal transplantation: clinical realities and prospects in the treatment of metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 102–112. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-102-112

✉ *Corresponding author:***Сас Евгений Иванович**

Evgeny I. Sas

doctorsas@rambler.ru

**Гриневич Владимир Борисович**, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), д.м.н., профессор

Сас Евгений Иванович, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

**Барнакова Васалина Анатольевна**, к.м.н., доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)Vladimir B. Grinevich, Head of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education, DSci, professor;

Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000-0002-1095-8787

Evgeny I. Sas, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education; ORCID: 0000-0002-8445-8363Vasalina A. Barnakova, PhD, associate professor of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education

## Резюме

В обзоре приведен анализ имеющихся данных по клинической эффективности фекальной трансплантации при различных заболеваниях. Определены перспективные направления данного вида терапии, а также нерешенные вопросы, касающиеся как собственно методики, так и оценки эффективности.

**Ключевые слова:** фекальная трансплантация, микробиота, Clostridium difficile инфекция, аутизм

## Summary

The review provides an analysis of the available data on the clinical efficacy of fecal transplantation in various diseases. Promising areas of this type of therapy are identified, as well as unresolved issues regarding both the methodology itself and the evaluation of effectiveness.

**Keywords:** fecal transplantation, microbiota, Clostridium difficile infection, autism

Кишечник человека является местом проживания для огромного количества микроорганизмов. Количество и сложность микробиоты кишечника поражают. По разным оценкам, в кишечнике человека в среднем содержится  $10^{14}$  микробов, большинство из которых находится в толстой кишке, где плотность достигает  $10^{11}$ – $10^{12}$  клеток на мл [1]. Это количество микробов примерно в 10 раз превышает количество клеток в организме человека, [2] демонстрируя, что огромный метаболический потенциал, который несут комменсальные бактерии в организме человека. Кроме того, микробы в кишечнике человека впечатляюще разнообразны. Большинство микробов в кишечнике человека являются строгими анаэробами, и более 80% этих

микробов нельзя культивировать в стандартных лабораторных условиях [3]. Следовательно, использование новых, некультуральных методов, таких как бактериальное секвенирование рибосомальной РНК 16S и методы ДНК-исследований, пролило свет на удивительное разнообразие микробов [3]. Предполагается, что возможное количество видов бактерий, присутствующих в кишечнике человека, составляет от 500 до 1000 [4]; однако недавний анализ показал, что кишечная микробиота человека может включать более 35 000 видов бактерий [5]. Такая огромная и разнообразная популяция микробов требует строго порядка и организации. Наблюдается заметное и прогрессирующее дистальное увеличение количества бактерий:  $10^1$

клеток на мл в двенадцатиперстной кишке,  $10^4$  клетки на мл в тощей кишке,  $10^7$  клеток на мл в подвздошной кишке и  $10^{12}$  клеток на мл в толстой кишке [6]. В толстой кишке проксимальный, средний и дистальный сегменты толстой кишки физиологически различны с различными бактериальными взаимодействиями. Также имеются данные, свидетельствующие о пространственной организации микробиоты [7]. Таким образом, кишечник человека и его огромное количество микробов не представляют собой простой резервуар, заполненный множеством плавающих бактерий; скорее это высокоорганизованная, разнообразная экосистема со сложными взаимодействиями и сложным контролем.

С недавним усилением интереса к человеческой микробиоте, их неотъемлемая роль в развитии человека и поддержании здоровья становится все более очевидной. Представление о микробиоте человека как инертной флоре в кишечнике человека устарело, поскольку появляется все больше доказательств их активной роли в постнатальном структурном и функциональном созревании кишки, развитии иммунной системы и развитии брыжечной сосудистой системы, а также их влияние на нервную систему [8–10]. Данные исследований с использованием стерильных животных, лишенных естественной микробиоты (животные без микробов или гнотобиологические модели), показали, что у этих животных заметно увеличена слепая кишка, [11] увеличена площадь клеток энтерохромаффинных клеток, [12] сильно уменьшена сеть ворсинчатых капилляров, [8] и меньше толщина ворсинок тонкой кишки [13]. Микробиота также играет ключевую роль в иммунитете слизистой оболочки, о чем свидетельствует серия исследований, которые продемонстрировали полное

устранение дефицита Т-клеток CD4 + у мышей – гнотобионтов после заселения их кишечника бактериями *Jragilis*. Также известно, что кишечная микробиота продуцирует антимикробные белки, такие как дефензины, кателицидины и лектины С-типа [15, 16].

Учитывая значительную роль микробиоты в гомеостазе многих физиологических процессов, неудивительно, что дисбаланс микробиоты был связан со многими болезненными состояниями, такими как диарея, связанная с антибиотиками (AAD), и инфекция *Clostridium difficile* (CDI). Трансплантация фекальной микробиоты (FMT), инновационная попытка восстановления нарушенной микробиоты путем инфузии фекальной суспензии от здорового человека, впервые была описана в четвертом веке Ge Hong, который описал ее применение при лечении пищевых отравлений или тяжелой диареи [17]. В современной медицине первое использование FMT было описано Эйсманом и его коллегами для лечения псевдомембранозного колита в 1958 году, [18] и Шваном и его коллегами для лечения CDI в 1983 году [19]. С тех пор многочисленные отчеты и клинические испытания продемонстрировали определенную эффективность FMT в лечении рецидивов CDI. Появляются также данные о потенциальной клинической применимости FMT за пределами CDI как при желудочно-кишечных, так и не желудочно-кишечных заболеваниях, включая воспалительные заболевания кишечника (IBD), синдром раздраженного кишечника (IBS), сахарный диабет, ожирение, рассеянный склероз (MS), паркинсонизм, аутизм и депрессия. Тем не менее, мы считаем основной целью этой статьи определение четких показаний для проведения FMT, а также возможных осложнений после выполненной процедуры.

## Техника трансплантации фекальной микробиоты

В литературе сообщалось о множественных методах FMT, но не было принято ни одного стандартного протокола. Независимо от используемой методики, каждый FMT должен начинаться с определения подходящего донора.

FMT несет в себе риск потенциальной передачи инфекционных агентов. В результате широко рекомендуются донорские скрининговые тесты [20, 21]. Донорский стул должен быть проверен на следующее: гены токсина или токсина С с помощью анализа полимеразной цепной реакции; наличие стандартных кишечных патогенных микроорганизмов, а также на яйца глистов и цисты простейших, со специальной оценкой для антигена вида *Giardia*, антигена *Cryptosporidium*, вида *Isospora* (*Isospora natalensis* и *Isospora belli*) (кислотоустойчивое окрашивание) и наличие антигена *Helicobacter pylori* в стуле; тестирование на наличие ротавирусной инфекции. Скрининг донорской крови должен включать серологическое тестирование на гепатит А, В и С, ВИЧ-1 и –2 и сифилис. Стоимость проверки донора может быть проблематичной в зависимости от страховки получателя.

В дополнение к лабораторным исследованиям необходимо получить историю болезни, чтобы

исключить доноров, если они получали антибиотики, выполнялся пирсинг или татуировка в течение последних 3 месяцев, если они занимаются сексуальным поведением высокого риска или недавно были заключены в тюрьму [20, 21]. Наличие в анамнезе IBD, IBS, запора, хронической диареи, полипов толстой кишки, колоректального рака, иммунодефицита, метаболического синдрома, патологического ожирения или синдрома хронической усталости являются дополнительными донорскими факторами исключения, так как эти состояния могут быть связаны с измененной кишечной микробиотой [20]. Необходимо получить историю пищевой аллергии для предполагаемого реципиента, так как донор должен избегать приема аллергена (ов) в течение нескольких дней до донорства [21].

Исторически сложилось так, что большинство доноров FMT были супругами, родственниками или близкими друзьями (донорами, идентифицированными пациентами) [22–28]. Однако в некоторых исследованиях донорами кала служили незнакомые, здоровые люди, которых реципиент не знал [29–32]. Совсем недавно, чтобы свести

к минимуму практические проблемы, связанные с ФМТ, были выявлены и проверены универсальные доноры стула, свежий или замороженный фекальный материал был использован для ФМТ у пациентов с рецидивирующим CDI, и результаты ФМТ сравнивались с теми, кто использовал донора, определяемого реципиентом (друзья, родственники и т.д.) [33]. В процессе сравнения результатов ФМТ не выявлено существенных различий между выявленными донорами, определяемыми реципиентом, и универсальными донорами [34]. Кроме того, метаанализ, проведенный для ФМТ при CDI, не выявил различий в клинических результатах с использованием анонимных и отобранных пациентом доноров [35].

После того, как соответствующий донор был идентифицирован и проверен, должен быть определен предпочтительный путь введения. Подавляющее большинство ФМТ было выполнено у пациентов с CDI, но вопросы, связанные с выбором метода для ФМТ, могут относиться и к другим показаниям. Использовалось несколько способов, включая введение через клизму или колоноскопию. Альтернативно, доступ к верхнему желудочно-кишечному тракту осуществляется с использованием фиброгастродуоденоскопа или назогастрального/назодуоденального зонда. Каждый подход к доставке ФМТ имеет свои преимущества и недостатки.

Фекальные клизмы недороги и просты в применении, и, как сообщается, их можно выполнять в домашних условиях [36]. Фекальные клизмы оказались успешными в лечении CDI [29, 36–38]. Однако может потребоваться несколько процедур, и пациенты могут испытывать психологические трудности при обращении со стулом [39].

Хотя фекальные клизмы могут иметь некоторые материально-технические преимущества, однако они ограничивают распределение трансплантируемой микробиоты, поскольку обеспечивают введение только до селезеночного изгиба. Тогда как ФМТ с помощью колоноскопии может распределять стул по всей ободочной кишке и, в некоторых случаях, до терминальных отделов подвздошной кишки. Многочисленные исследования сообщают

об успешном проведении ФМТ с помощью колоноскопии, в большинстве случаев при однократном введении [27, 32, 34, 40]. Учитывая более высокую эффективность, в настоящее время колоноскопический подход является предпочтительным методом проведения ФМТ. Однако у пациентов со значительным растяжением толстой кишки или тяжелым колитом введение через колоноскопию может представлять повышенный риск перфорации. На сегодняшний день не было проведено большого проспективного исследования, сравнивающего фекальную клизму и ФМТ с помощью колоноскопии.

Верхние отделы желудочно-кишечного тракта также могут быть использованы при ФМТ с помощью эзофагогастродуоденоскопии [41]. В качестве альтернативы, материал также может быть доставлен через назогастральный или назодуоденальный зонд. Введение донорского кала через назогастральный или назодуоденальный зонд является недорогим, быстрым и, как правило, простым, устраняя необходимость в эндоскопической процедуре. При данном варианте обычно вводятся меньшие объемы фекалий для снижения риска рвоты или аспирации, а также учитывая разницу в концентрации микробов в верхних и нижних отделах ЖКТ [42–44]. До настоящего времени не было никаких проспективных исследований, сравнивающих эзофагогастродуоденоскопию с назогастральным или назодуоденальным зондом. Сравнение «верхнего и нижнего доступа» при проведении ФМТ обсуждалось пока только в статье Brandt LJ и Aroniadis OC, и требует проведения крупных проспективных исследований для определения их эффективности [21].

При использовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта для ФМТ существует теоретический риск чрезмерного роста бактерий в тонкой кишке, но клинически об этом не сообщалось. Однако при расстройках моторики кишечника или анатомических изменениях, которые могут способствовать застою, таких как дивертикулез тощей кишки, следует избегать ФМТ через верхний отдел желудочно-кишечного тракта [21].

## Потенциальные клинические показания для трансплантации фекальной микробиоты. Инфекция *Clostridium difficile*

Учитывая высокую частоту рецидивов у пациентов с CDI, получавших антибиотики, ФМТ все чаще используется в качестве альтернативного лечения CDI с многообещающими результатами. Последний систематический обзор и метаанализ, проведенный Kassam и коллегами, показал, что 245 из 273 пациентов (90%) испытали клиническое улучшение. [35]. Хотя это единственное из существующих на сегодняшний день рандомизированное контролируемое исследование, в работе, выполненной van Nood и коллегами, также продемонстрировано превосходство ФМТ, поскольку эта процедура вылечила 15 из 16 пациентов (94%, включая 2 пациентов, которым для достижения

цели потребовалась вторая инфузия) по сравнению с традиционным лечением. 4 из 13 пациентов (31%) ответили на стандартное лечение ванкомицином и 3 из 13 пациентов (23%) с использованием ванкомицина плюс промывание кишечника. Проведенный до и после ФМТ анализ кала на микробиоту у 9 пациентов выявил стабильно более низкое разнообразие микробиоты (на основе обрательного индекса разнообразия Симпсона) и существенное увеличение в течение 2 недель после ФМТ, приближаясь к показателям разнообразия микробиоты кала в организме донора [42]. Следует отдельно оценить долгосрочные перспективы терапии CDI при помощи ФМТ. Первые результаты

показывают сравнительно длительный эффект, который следует проанализировать с помощью длительных проспективных исследований [40, 41]. Многоцентровое долгосрочное исследование, включающее 77 пациентов, перенесших FMT по поводу рецидива CDI со средним периодом наблюдения 17 месяцев, сообщило о первичной частоте излечения в 91% случаев. У 15 из 77 пациентов (19%) развились поздние рецидивы CDI, возникшие в условиях антимикробной терапии инфекции, не связанной

с *C. difficile* [40]. Аналогичные результаты рецидива первичных ответчиков только в условиях приема антибиотиков по различным причинам были также замечены в ретроспективном исследовании Mattila E и его коллег [32]. Кроме того, сообщалось о благоприятных исходах при CDI с гипервирулентным штаммом NAP1/подтип 027. В ретроспективном обзоре у 36 пациентов из 70 были идентифицированы штаммы 027 CDI. 32 из 36 пациентов (89%) имели положительный ответ на FMT [32].

## Воспалительные заболевания кишечника

Консенсус в современной литературе заключается в том, что, вероятно, встречается у людей с генетической предрасположенностью к развитию aberrантного иммунного ответа на эндолюминальные бактерии. В настоящее время известно, что взаимодействие между слизистой оболочкой кишечника и микробиотой играет роль в развитии иммунной системы хозяина, при этом некоторые бактерии влияют на развитие противовоспалительных T-регуляторных клеток, а другие влияют на развитие провоспалительных клеток [45]. Дисбиоз кишечника, сдвиг в составе микробиоты, с уменьшением разнообразия просветной микробиоты, был отмечен у пациентов с ВЗК, со снижением *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и сопутствующим увеличением количества слизистых бактерий, таких как протеобактерии [46–48]. Уменьшенное число бактерий *Firmicutes*, наблюдаемых при ВЗК, заметно, так как *Firmicutes* являются основными производителями короткоцепочечных жирных кислот, таких как бутират – субстрат с иммунорегуляторными свойствами [46, 49]. Кроме того, дисбиоз при болезни Крона был связан с увеличением адгезивной/инвазивной кишечной палочки в терминальной подвздошной кишке [50]. Болезнь Крона также была ассоциирована с увеличением количества *Mycobacterium avium subsp paratuberculosis* [51].

Учитывая доказательства того, что изменения в желудочно-кишечной микробиоте коррелируют с воспалением при ВЗК, представлялось весьма перспективным изучение вопроса воздействия в терапевтических целях на микробиоту у пациентов с ВЗК. В литературе содержится несколько публикаций о случаях и сериях случаев (в основном о пациентах с язвенным колитом) положительного, либо нейтрального воздействия FMT, но не было рандомизированных контролируемых исследований с использованием FMT в качестве терапии ВЗК [52]. В недавнем систематическом обзоре было найдено 9 статей, представляющих 26 пациентов (18 с язвенным колитом, 6 с болезнью Крона и 2 – неопределенных), которые получили FMT для лечения ВЗК [49]. Положительные результаты были получены для 17 из 26 пациентов. После FMT 13 из 17 пациентов (76%) смогли прекратить прием всех препаратов для лечения ВЗК в течение 6 недель, а через 4 месяца у всех наблюдалось уменьшение или отсутствие симптомов [53]. Систематический обзор также выявил 8 статей, в которых были про-

демонстрированы 15 пациентов с ВЗК, перенесших FMT по поводу присоединившейся инфекции CDI. Результаты были сообщены только для 12 пациентов, и из них у всех 12 наблюдалось разрешение CDI, отмеченное с помощью специфического анализа стула на антиген [49]. О серьезных побочных эффектах не сообщалось, но у нескольких пациентов наблюдалась высокая температура и боль в животе.

В фазе 1 клинических испытаний недавно оценивалась выполнимость, безопасность и переносимость FMT у детей с язвенным колитом, а также влияние FMT на клиническую активность заболевания [54]. FMT вводили с помощью фекальной клизмы ежедневно в течение 5 дней 10 детям в возрасте от 7 до 21 года. Один субъект не перенес постановок клизмы, и был снят с исследования. Никаких серьезных нежелательных явлений отмечено не было. После FMT 7 из 9 субъектов продемонстрировали клинический ответ в течение 1 недели, 6 из 9 субъектов сохранили ответ в течение 1 месяца, а 3 достигли клинической ремиссии в течение первой недели [54].

Не все исследования по использованию FMT для лечения ВЗК имели положительные результаты. Angelberger с коллегами проанализировали наличие бактериальных колоний как до, так и после FMT у 5 пациентов с тяжелой и умеренной степенью язвенного колита [55]. В отличие от предыдущих сообщений, ни один из 5 пациентов не достиг ремиссии к 12 неделе. Кроме того, только у 1 из 5 пациентов наблюдался ответ, тогда как у 2 пациентов наблюдалось дальнейшее клиническое ухудшение их состояния через 4 недели после FMT [55]. Анализ состава микробиоты показал, что до FMT пациенты с язвенным колитом имели избыточную представленность *Enterococcaceae* и *Enterobacteriaceae* и недостаточную представленность *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* по сравнению со здоровыми донорами [55]. После FMT микробиота пациентов стала сходной с таковой у доноров, но продолжительность изменения варьировала среди пациентов и, по-видимому, была связана с клиническим ответом. У 1 пациента, который получил положительный ответ, сохранялась аналогичная микробиота по сравнению с донором через 12 недель после FMT. Напротив, у 2 пациентов, у которых наблюдалось клиническое ухудшение, отмечалось усиление различий в микробиоте через 4 недели после FMT.

## Синдром раздраженного кишечника

СРК является хроническим заболеванием, которое может наблюдаться у 10% населения и оказывает негативное влияние на пациентов как в социальном, так и в экономическом отношении [56, 57]. Механизмы, с помощью которых дисбиоз может способствовать развитию СРК, включают повышение висцеральной чувствительности, изменение моторики, развитие бактериального обсеменения тонкой кишки или компрометацию межклеточных контактов [58]. В нескольких исследованиях отмечались различия в микробиоте в кале или на слизистой оболочке у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми добровольцами группы контроля [58–62]. В одном исследовании был получен бактериальный геном из фекальных образцов 24 пациентов с СРК, а также от 23 здоровых контрольных субъектов [59]. Микробиота была изменена у пациентов с СРК, и состав варьировался в зависимости от преобладающей формы СРК [59]. В отдельном исследовании, посвященном пациентам с СРК с преобладанием диареи (IBS-D), бактериальная ДНК из фекальных образцов 23 пациентов сравнивалась с таковой у 23 здоровых контрольных субъектов [63]. В целом, у пациентов с IBS-D были значительно более высокие уровни *Enterobacteriaceae* и значительно более низкие уровни *Faecalibacterium prausnitzii* по сравнению со здоровыми контрольными субъектами, что указывает на дисбаланс защитных и потенциально вредных бактерий [63]. Точно так же Chassard и коллеги отметили дисбиоз у пациентов с СРК с преобладанием запоров (IBS-C). У людей с IBS-C число энтеробактерий было увеличено в 10 раз по сравнению со здоровыми контрольными субъектами [64]. В нескольких других исследованиях сообщалось о снижении соотношения видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* у пациентов с СРК, с повышением соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* у этих пациентов [58].

Мало того, что люминальный состав микробиоты выглядит измененным у пациентов с СРК, исследования биопсии слизистой кишечника показали уменьшение разнообразия микробиоты по сравнению с контрольными субъектами [65–67]. Кроме того, в одном исследовании сообщалось, что количество бактерий на слизистой кишечника у пациентов с СРК отрицательно коррелирует с количеством суточного стула [67]. Изучение разнообразия микробиоты просветной и слизи-

стой оболочки у пациентов с IBS-D и у здоровых контрольных субъектов показало значительно уменьшение микробных разнообразия у пациентов с IBS-D [68].

Еще одним подтверждением гипотезы о том, что дисбиоз коррелирует с клинической картиной СРК, является наблюдение, что у некоторых пациентов симптомам СРК предшествует острый эпизод гастроэнтерита [69]. Метаанализ 8 исследований показал отношение шансов 7,3 (95% ДИ, 4,7–11,1) для развития постинфекционного СРК после желудочно-кишечной инфекции [70]. Последующий систематический обзор объединенных данных из 9 проспективных исследований показал, что отношение шансов для развития постинфекционной СРК составило 5,9 (95% ДИ, 3,6–9,5) [71]. Риск постинфекционного СРК оставался повышенным на срок до 3 лет [71]. Было также отмечено, что применение антибиотиков при инфекционной диарее / гастроэнтерите является фактором риска развития последующего СРК [72, 73].

Несмотря на недавние данные о дисбиозе, наблюдаемом при СРК, опубликованные данные о ФМТ при СРК ограничены. Большая часть литературы состоит из сообщений об отдельных случаях ФМТ для лечения пациентов с СРК (IBS-D или IBS-C) [74]. В одной серии случаев сообщалось о 3 пациентах с хроническим запором, перенесших ФМТ. После ФМТ у всех пациентов нормализовался стул, по крайней мере, с регулярностью через день без необходимости слабительных средств. В другом исследовании 5 пациентов с СРК получали инфузию кала от здорового донора [75]. Изучение стула после трансплантации показало, что микробиота напоминала микробиоту донора и что новый состав микробиоты оставался стабильным в течение 24 недель [75]. В отдельном долгосрочном исследовании 45 пациентам с хроническим тяжелым запором вводили жидкую культуру, содержащую 20 видов непатогенных кишечных аэробов и анаэробов, посредством колоноскопии [76]. 30 пациентов находились под наблюдением в течение периода от 9 до 19 месяцев. Улучшения, включая более частую дефекацию и отсутствие вздутия живота и болей в животе, были зарегистрированы у 60% пациентов (18/30) [76]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять потенциальную терапевтическую пользу ФМТ при СРК.

## Ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет

Ожирение является эпидемией в Соединенных Штатах. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, по состоянию на 2012 год 35% населения США старше 20 лет страдают ожирением [77]. Связанные с ожирением заболевания (такие как атеросклероз и неалкогольная жировая болезнь печени) являются основными причинами предотвратимой смертности в Соединенных Штатах [78]. Абдоминальное ожирение, в частности, связано с резистентностью к инсулину (влияющей на метаболизм глюкозы и утилизацию жирных

кислот), которая может прогрессировать до сахарного диабета 2 типа. Расчетная годовая стоимость лечения от ожирения и связанных с ожирением заболеваний в США в 2008 году составила 147 трлн долларов США [77]. Триггеры развития ожирения сложны и связаны с сочетанием поведенческих, экологических и генетических факторов.

Исследования на мышах и людях показали относительную распространенность *Firmicutes* с соответствующим уменьшением *Bacteroidetes* у людей с ожирением [79]. В 2004 году исследователи

обнаружили, что изменение микробиоты у мышей приводит к увеличению жира в организме мышей-реципиентов. Микробиоту собирали от мышей с обычным выращиванием, страдающих генетическим ожирением, и переносили на мышей без микробов, что приводило к 60%-ному увеличению жира в организме и развитию резистентности к инсулину в течение 2 недель [80]. В отдельном исследовании Turnbaugh и его коллег посредством метагеномного и биохимического анализа было показано, что эти характеристики кишечной микробиоты мышей (а именно относительная численность бактерий *Firmicutes*), наблюдаемая у тучных животных, влияют на метаболический потенциал кишечной микробиоты [79]. Микробиота,

связанная с ожирением, обладает повышенной способностью собирать энергию из рациона [78].

Vrieze и его коллеги изучали влияние ФМТ на метаболизм глюкозы у людей путем инфузии кишечной микробиоты от худых доноров к реципиентам-мужчинам с метаболическим синдромом [81]. Участники были случайным образом назначены для получения тонкой кишечной инфузии аллогенной микробиоты или аутологичной микробиоты. Через шесть недель после введения отмечалось повышение чувствительности к инсулину у получателей инфузий от худых доноров [81]. Несмотря на то, что необходимы дальнейшие исследования на людях, результаты показывают, что изменения микробиоты имеют потенциал для лечения резистентности к инсулину.

## Болезни центральной нервной системы: рассеянный склероз и болезнь Паркинсона

Изменения в микробиоте могут привести к нарушению регуляции иммунных реакций в кишечнике. Это, в свою очередь, может привести к провоспалительному состоянию, с последующим развитием аутоиммунных заболеваний. Связь между микробиотой и аутоиммунным заболеванием была продемонстрирована на эффекте *B. fragilis* и CD4+ T-клетках. CD4 + T-клетки являются основным компонентом иммунной системы и участвуют во всех функциях иммунной системы, от реакций на инфекционные агенты до контроля аутоиммунных реакций [82]. Существует 2 подтипа CD4 + T-клеток, T-helper 1 (Th 1) и T-helper 2 (Th 2), и правильный баланс между этими подтипами имеет решающее значение для компетентной и контролируемой иммунной системы. В исследовании, проведенном на мышинной модели без микробов, Mazmanian SK и его коллеги продемонстрировали, что полисахарид А (PSA), поверхностный полисахарид, уникальный для основной микробиоты *B. fragilis*, играет решающую роль в развитии CD4 + T-клеток, демонстрируя коррекцию нарушенного системного созревания CD4 + T-клеток и aberrантной дифференцировки линии Th 1/Th 2 у мышей, не содержащих микробов, при колонизации *B. fragilis* [83]. Эта связь между микробиотой и аутоиммунным заболеванием была подтверждена исследованием на животных экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ), общепринятой экспериментальной модели для рассеянного склероза у человека. В этом исследовании Ochoa-Repáraz и его коллеги показали, что *B. fragilis* дикого типа

с интактным PSA может защищать от ЕАЕ у мышей, тогда как колонизация мышей штаммом *B. fragilis* с дефицитом PSA восстанавливает восприимчивость к ЕАЕ [84]. Это интересное влияние кишечника на центральную нервную систему наблюдалось у людей с почти полной и продолжительной (> 15 лет) нормализацией ранее задокументированных тяжелых симптомов рассеянного склероза у 3 пациентов, перенесших ФМТ от запора [85]. Тем не менее, нет никаких данных помимо этого отчета об эффективности ФМТ при рассеянном склерозе, и необходимы дальнейшие исследования.

Данные, демонстрирующие связь между микробиотой и нарушениями движения, такими как болезнь Паркинсона, немногочисленны. Как и в случае с рассеянным склерозом, есть спорадический отчет, который показал замечательное разрешение симптомов болезни Паркинсона после изменения микробиоты: тремор, глабеллярный рефлекс и жесткость зубчатого колеса были разрешены у 73-летнего мужчины после лечения пероральными антибиотиками (ванкомицин и метронидазол) от запора [86]. В одной из статей высказано предположение, что известная эпидемиологическая картина курильщиков и пьющих кофе, имеющих более низкий риск развития болезни Паркинсона, может быть связана с различиями в составе микробиоты у этих людей [87]. Связь между микробиотой и болезнью Паркинсона и возможной терапевтической ролью ФМТ при болезни Паркинсона, как и при рассеянном склерозе, еще предстоит выяснить.

## Аутизм

Связь между аутизмом и кишечными микроорганизмами была отмечена, когда начало заболевания часто наблюдалось после антимикробной терапии, обычно у пациентов с желудочно-кишечными симптомами, такими как хроническая диарея [96]. Связь между аутистическим поведением и кишечной микробиотой была также подтверждена исследованием, в котором были проанализированы образцы кала у детей, страдающих аутизмом, и было выявлено

более высокое количество видов *Clostridium* и видов *Ruminococcus*, а также уникальных видов этих родов [97]. В том же исследовании также было установлено, что некоторые кластеры видов *Clostridium* присутствовали в концентрациях, в 10 раз превышающих концентрации в образцах стула от здоровых детей [97]. Хотя механизм кишечной микробиоты, влияющей на аутизм, еще предстоит выяснить, одна из гипотез состоит в том, что нару-

шение нормальной микробиоты приводит к разрастанию нейротоксин-продуцирующих бактерий, таких как *Clostridium tetani* [98]. Эта гипотеза была подтверждена в одной серии случаев, в которой у аутичных детей после лечения ванкомицином наблюдалось кратковременное улучшение [99]. В этой серии случаев 11 детей с аутизмом с регрессивным началом лечились 8-недельным курсом перорально-

го ванкомицина, и их ответ был оценен с помощью множественных слепых оценок до и после терапии клиническим психологом. Значительное улучшение поведения было отмечено у 8 из 10 детей (у 1 не было видео, доступного для оценки); однако в течение 2 недель после прекращения лечения ванкомицином поведения стало ухудшаться. К сожалению, прямое влияние FMT на аутизм еще не изучено.

## Депрессия

Тесная связь между пищеварительной системой и мозгом была признана на протяжении многих веков. Ось мозг-кишка представляет собой сложную и динамическую нейронную сеть, которая взаимодействует двунаправленно, а не с односторонним соматосенсорным путем от кишки к мозгу [100]. Нарушение оси кишечника было связано с измененной реакцией на стресс и общим поведением, и значительная роль микробиоты в гомеостазе этой нейронной сети была активной областью исследований. Исследование на животных показало, что у свободных от микробов мышей есть сверхактивная гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось в ответ на стресс, который был изменен при колонизации с *Bifidobacterium infantis* (используемым в виде пробиотического штамма) [101]. Другое исследование на животных продемонстрировало уменьшение разнообразия микробиоты у животных, разделенных по материнской линии, по сравнению с животными, не отделенными друг от друга [102]. Аналогичная

картина наблюдалась в моделях приматов, которые показали значительное уменьшение количества лактобацилл на 3-й день после разделения [103]. Несмотря на данные исследований на животных, нет исследований относительно состава микробиоты у пациентов с депрессией. Тем не менее, серьезные депрессивные состояния и состояния тревоги являются общими сопутствующими заболеваниями, связанными с СРК, и исследования выявили аномальные профили микробиоты кишечника у пациентов с СРК [68, 104].

Эффект FMT в изменении поведения наблюдался в исследовании на животных, где повышенное исследовательское поведение наблюдалось у штамма тревожных мышей после колонизации микробиотой от нормального штамма [105]. Исследовательское поведение было снижено, когда нормальные мыши получали микробиоту от тревожного штамма. Однако на сегодняшний день нет опубликованных исследований, изучающих влияние FMT при депрессии.

## Заключение

В последние несколько лет произошло изменение парадигмы в том, как рассматривается нормальная кишечная бактериальная экосистема. Эти бактерии больше не считаются пассивной флорой, а скорее вносят значительный вклад в различные физиологические процессы. Исследования продолжают раскрывать связи между нарушением регуляции микробиоты и болезнями, как желудочно-кишечного тракта, так и всего организма. Использование FMT для восстановления устойчивого баланса в нарушенной микробиоте оказалось впечатляюще успешным в лечении рецидивирующего CDI, и оно может иметь большие перспективы для лечения многих других заболеваний. Тем не менее, большая часть данных об эффективности FMT при других заболеваниях, помимо рецидивирующего CDI, ограничивается сообщениями о случаях или небольшими исследованиями с очень небольшим количеством пациентов, и носят скорее описательный характер, нежели общепринятые рандомизированные контролируемые исследования. Таким образом, дальнейшие исследования обязательны, прежде чем можно будет определить терапевтическую роль FMT.

Также необходимо отметить ряд проблем, которые остаются актуальными при проведении FMT: отсутствие единой стандартизации при проведении процедуры, объем обследования до-

нора (в этой связи актуальным остается вопрос стоимости процедуры, поскольку она может меняться на несколько порядков, но напрямую обеспечивает безопасность реципиента), а также отсутствие данных по отдаленным результатам. В настоящий момент многие клиники рассматривают FMT как перспективный коммерческий проект, недостаточно уделяя внимание возможным осложнениям. Между тем вся медицинская общественность должна понимать глубину и фатальность воздействия на человеческий организм данной процедуры, которую в большинстве случаев расценивают как крайнюю меру. В этой связи весьма своевременным кажется заявление FDA: «Важное предупреждение о безопасности в отношении использования фекальной микробиоты для трансплантации и риска серьезных побочных реакций вследствие передачи организмов с множественной лекарственной устойчивостью» [106]. Согласно объявлению FDA, в донорском стуле были обнаружены устойчивые к антибиотикам бактерии, *Escherichia coli* (*E. coli*), продуцирующие расширенный спектр бета-лактамазы (ESBL). Трансплантация стула от этого донора была проведена двум взрослым, у которых была ослаблена иммунная система. Один из реципиентов в конечном итоге умер от ESBL-продуцирующей инфекции *E. coli*.

Отдельно необходимо рассматривать вопрос об оценке эффективности FMT, поскольку после ее проведения пациентам рекомендуется провести модификацию образа жизни, в том числе и питания, как фактора, воздействующего на микробиоту кишечника. В рекомендациях предусматривается использование пребиотиков с целью повышения эффективности терапии, что ставит перед нами вопрос: насколько мы можем отнести все полученные результаты к FMT, исключив положительное воздействие модификации питания и использование пребиотиков?

По мере продвижения терапии FMT также должна развиваться ее система доставки. В прошлом большинство получателей FMT должны были найти добровольного и подходящего донора. Тем не менее, несколько учреждений и компаний в настоящее время разработали банки для стула от предварительно отобранных доноров, что помогает устранить первый барьер для FMT. Кроме того, 2 недавних исследования показали, что мультивидовые бактериальные изоляты (отдельные штаммы бактерий), выделенные из здорового донорского стула, были одинаково эффективны при лечении рецидивов CDI у животных и людей [107, 108]. Исследователи в Канаде смогли составить

препарат заменителя стула, получивший название «RePOOPulate человеческий пробиотик», из очищенных кишечных бактериальных культур здорового донора человека [108]. Эти исследования, доказывающие принципиальность, показывают, что выбранная смесь бактериальных изолятов может заменить инфузии стула при FMT, указывая на будущее, где выполнение FMT может быть достигнуто с использованием капсул. Действительно, будущая терапия FMT может включать использование капсул с определенной бактериальной полезной нагрузкой, которые нацелены на конкретное болезненное состояние.

Тем не менее на сегодняшний день следует констатировать крайне слабую доказательную базу эффективности FMT по подавляющему спектру заболеваний (кроме CDI). Так в работе Liat Gutin с соавторами, опубликованной в майском номере *United European Gastroenterology Journal*, эффективность FMT для пациентов с болезнью Крона рассматривается как «весьма скромной» с возможностью развития «потенциально опасных для здоровья осложнений» [109]. Что очередной раз указывает на необходимость взвешенного подхода для использования в клинической практике инновационных методик.

## Литература | References

1. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, Vol. 95, N12, pp. 6578–6583.
2. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006, Vol. 124, N4, pp. 837–848.
3. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, Vol. 308, No. 5728, pp. 1635–1638.
4. Xu J Honor, Gordon JI. The symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003. Vol. 100, no. 18, pp. 10452–10459.
5. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, Vol. 104, No. 34, pp. 13780–13785.
6. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C difficile* infection. *Am J Gastroenterol*, 2013. Vol. 108, No. 2, pp. 177–185.
7. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial Organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol*. 2005, Vol. 11, No.8, pp. 1131–1140.
8. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, Vol. 99, No. 24, pp. 15451–15455.
9. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, 2001, Vol. 291, No.5505, pp. 881–884.
10. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 2001, Vol. 292, No.5519, pp. 1115–1118.
11. Wostmann B, Bruckner-Kardoss E. Development of cecal distention in germ-free baby rats. *Am J Physiol*. 1959, Vol. 197, pp. 1345–1346.
12. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*, 2006, Vol.7, No.7, pp. 688–693.
13. Banasaz M., Norin E, Holma R, Midtvedt T. Increased enterocyte production in gnotobiotic rats mono-associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol*, 2002, Vol. 68, No.6, pp. 3031–3034.
14. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 2005, Vol.122, No.1, pp.107–118.
15. Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nat Rev Microbiol*, 2009, Vol.7, No. 5, pp.367–374.
16. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol*, 2007, Vol. 19, No.2, pp. 70–83.
17. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*, 2012, Vol. 107, No.11, 1755 P.
18. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 1958, Vol. 44, No.5, pp. 854–859.
19. Schwan A, Sjolín S, Tottestam U, Aronsson B. Relapsing *clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet*. 1983. Vol. 2, No.8354, 845 P.
20. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Fecal Microbiota Transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, Vol. 9, No.12, pp. 1044–1049.
21. Brandt LJ. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*, 2013, Vol.78, No.2, pp. 240–249.



22. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N, et al. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol*, 2012, Vol.46, No.2, pp.145–149.
23. Polak P, Freiberggerova M, Jurankova J, et al. First experiences with faecal bacteriotherapy in treatment of relapsing pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*, 2011, Vol.17, No.6, pp.214–217. [in Czech].
24. Mellows MH, Kanatzar A. Colonoscopic fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection— results and follow-up. *J Okla State Med Assoc*, 2011, Vol.104, No.3, pp. 89–91.
25. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Scand J Infect Dis*, 2010, Vol.42, No.11–12, pp. 857–861.
26. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol*, 2010, Vol.44, No.8, pp. 567–570.
27. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol*, 2010. Vol. 44, No.8, pp.562–566.
28. MacConnachie AA, Fox R, Kennedy DR, Seaton RA. Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM*, 2009, Vol. 102, No.11, pp.781–784.
29. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*, 2012. Vol.172, No.2, pp. 191–193.
30. Lund-Tønnesen S, Berstad A, Schreiner A, Midtvedt T. *Clostridium difficile*-associated diarrhea treated with homologous feces. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1998, Vol.118, No.7, pp.1027–1030. [in Norwegian]
31. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series of 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis*, 2003. Vol. 36, No.5, pp. 580–585.
32. Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 2012, Vol. 142, No.3, pp. 490–496.
33. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*, 2005, Vol. 353, No.23, pp. 2442–2449.
34. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 2010, Vol. 142, pp. 490–496.
35. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2013. Vol. 108, No. 4, pp. 500–508.
36. Silverman MS, Davis I, Pillai DR. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010, Vol.8, No.5, pp. 471–473.
37. Bowden TA, Jr, Mansberger AR, Jr, Lykins LE. Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg*, 1981, Vol.47, No.4, pp. 178–183.
38. Gustafsson A, Lund-Tønnesen S, Berstad A, Midtvedt T, Norin E. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol*, 1998, Vol. 33, No.7, pp. 721–727.
39. Zipursky J. S. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 2012. Vol.55, No.12, pp. 1652–1658.
40. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al. Brandt LJ Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*, 2012, Vol. 107, No.7, pp. 1079–1087.
41. Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J. Endoscopic fecal microbiota transplantation: “first-line” treatment for severe *Clostridium difficile* infection? *J Clin Gastroenterol*, 2011, Vol. 45, No.8, pp. 655–657.
42. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013. Vol. 368, No.5, pp. 407–415.
43. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 2011. Vol. 53, No.10, pp. 994–1002.
44. Postigo R., Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection*, 2012, Vol.40, No. 6, pp. 643–648.
45. Wu GD Analysis of the human gut microbiome and association with disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013, Vol.11, No.7, pp. 774–777.
46. Sartor RB Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2008, Vol.134, No.2, pp. 577–594.
47. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JL. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*, 2008, Vol.3, No.6, pp. 417–427.
48. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*, 2010, Vol.139, No.6, pp. 1844–1854.
49. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. Vol.36, No.6, pp. 503–516.
50. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* and Crohn’s disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, Vol.23, No.1, pp. 16–20.
51. Packey CD Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis*, 2009, Vol.22, No.3, pp. 292–301.
52. Allegretti JR, Hamilton MJ. Restoring the gut microbiome for the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2014, Vol.20, No.13, pp. 3468–3474.
53. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012, Vol.41, No.4, pp. 781–803.
54. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, Vol.56, No.6, pp. 597–601.
55. Angelberger S, Reinisch W, Makrathathis A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative

- colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol*, 2013, Vol.108, No.10, pp. 1620–1630.
56. Ford AC., Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *BMJ*, 2012, Vol.345. e5836 P.
  57. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life *Gastroenterology*, 2000, Vol.119, No.3, pp. 654–660.
  58. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014. Vol.146, No.6, pp. 1500–1512.
  59. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*, 2007, Vol.133, No.1, pp. 24–33.
  60. Carroll I. M., Ringel-Kulka T., Siddle J. P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 2012. Vol. 24, No.6, pp. 521–530.
  61. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR. molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2010, Vol.55, No.2, pp. 392–397.
  62. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 2014, Vol.63, No.11, pp. 1737–1745.
  63. Rajilić-Stojanović M Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2011, Vol. 141, No.5, pp. 1792–1801.
  64. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, Vol.35, No.7, pp. 828–838.
  65. Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, et al. Structural alterations of faecal and mucosa-associated bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol Rep*, 2012, Vol. 4, No.2, pp. 242–247.
  66. Ng SC, Lam EF, Lam TT, et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal micro-biota in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, Vol.28, No.10, pp. 1624–1631.
  67. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, Vol.24, No.1, pp. 31–39.
  68. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, Vol.301, No.5, pp. G799–G807.
  69. Dupont HL Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, Vol.39, No.10, pp. 1033–1042.
  70. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome- a meta- analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, Vol.101, No.8, pp. 1894–1899.
  71. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, Vol. 26, No.4, pp. 535–544.
  72. Törnblom H, Holmvall P, Svenungsson B, Lindberg G. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, Vol. 5, No.4, pp. 461–464.
  73. Maxwell PR, Rink E, Kumar D, Mendall MA. Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol*, 2002, Vol. 97, No.1, pp. 104–108.
  74. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 2013, Vol. 145, No.5, pp. 946–953.
  75. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol*, 2010, Vol.44, No.8, pp. 551–561.
  76. Andrews P, Borody T, Shortis NP, Thompson S. Bacteriotherapy for chronic constipation – a long term follow-up. *Gastroenterology*. 1995, Vol.108, No.4 suppl 2, pp. A563.
  77. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal FM. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011–2012. *NCHS Data Brief*, 2013, No.131, pp. 1–8.
  78. Parek PJ, Arusi E, Vinik AI, Johnson DA. The role and influence of gut micro-biota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. *Front Endocrinol*, 2014, Vol. 47, pp. 1–7.
  79. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006, Vol. 444, No.7122, pp. 1027–1031.
  80. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004. Vol.101, No.44, pp. 15718–15723.
  81. 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, Vol.143, No.4, pp. 913–917.
  82. Janeway CA, Jr, Travers P, Walport M, and Shlomchik MJ. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland Science. 2001.
  83. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*, 2008, Vol. 453, No.7195, pp. 620–625.
  84. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrío LE, et al. Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* depends on polysaccharide A expression. *J Immunol*, 2010, Vol.185, No.7, pp. 4101–4108.
  85. Borody TJ, Leis S, Campbell J, et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). *Am J Gastroenterol*, 2011, Vol. 106, pp. S352.
  86. Borody TJ, Torres M, Campbell J, et al. Treatment of severe constipation improves Parkinson's disease (PD) symptoms. *Am J Gastroenterol*, 2009, Vol. 94(suppl), pp. S999.
  87. Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2014, Vol.29, No.8, pp. 976–979.
  88. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*, 2010, Vol.90, No.3, pp. 859–904.
  89. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis*, 2002, Vol.35, pp. 6–16.
  90. Bolte E. R. Autism and *Clostridium tetani*. *Med Hypotheses*, 1998, Vol. 51, No.2, pp. 133–144.

91. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vanco-mycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol*, 2000, Vol.15, No.7, pp. 429–435.
92. Mayer EA Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*, 2011, Vol. 12, No.8, pp. 453–466.
93. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 2004, Vol. 558, pp. 263–275.
94. O'Mahony S.M., Marchesi J.R., Scully P., et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*, 2009, Vol. 65, No.3, pp. 263–267.
95. Bailey MT Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol*, 1999, Vol. 35, No.2, pp. 146–155.
96. Mättö J, Maunuksela L, Kajander K, et al. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome- a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2005, Vol. 43, No.2, pp. 213–222.
97. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, Vol. 141, No.2, pp. 599–609, 609.e1–609.e3.
98. FDA Safety Alert: Fecal Transplant May Have Caused a Patient's Death Due to Transmission of a Multi-Drug Resistant Organism 2019 <https://linksmedicus.com/news/fda-safety-alert-fecal-transplant-may-caused-patients-death-due-transmission-multi-drug-resistant-organism>.
99. Lawley T.D., Clare S., Walker A. W., et al. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoSPathog*, 2012, Vol.8, No.10, pp. e1002995.
100. Petrof E. O., Gloor G. B., Vanner S. J., et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'rePOOPulating' the gut. *Microbiome*, 2013, Vol.1, No.1, pp. 1–12.
101. Liat Gutin, Yvette Piceno, Douglas Fadrosch et al. Fecal microbiota transplant for Crohn disease: A study evaluating safety, efficacy, and microbiome profile. *United European Gastroenterology Journal*, 2019, Vol.7, No.6, pp. 807–814