



С. М. Ткач<sup>1</sup>, Н. В. Харченко<sup>2</sup>, А. Е. Дорофеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

## Можливі чинники, що визначають ефективність трансплантації фекальної мікробіоти. Огляд літератури та власні дані

Нині трансплантацію фекальної мікробіоти (ТФМ) розглядають як одну із найефективніших терапевтичних процедур для лікування псевдомембранозних колітів, асоційованих з інфекцією *Clostridium difficile*, що рецидивують, та деяких інших кишкових і позакишкових захворювань, пов'язаних із кишковим дисбіозом. Дослідження, проведені останнім часом, дають підставу припустити, що успіх ТФМ значною мірою залежить від мікробної різноманітності та складу донорського випорожнення. Запропоновано концепцію існування так званих супердонорів ТФМ, до яких відносять осіб, ТФМ від яких супроводжується високою ефективністю. Розглянуто інші можливі механізми та чинники, що впливають на успіх ТФМ, зокрема характер і тяжкість патології, що лікується, кратність процедур, якість та кількість донорського матеріалу, проведення ТФМ від одного або кількох донорів тощо. Представлені власні дані щодо ефективності ТФМ від «супердонорів» у 86 хворих із різними кишковими захворюваннями. Вперше в Україні проведено порівняльне вивчення ефективності ТФМ у 28 осіб із легким та середньотяжким неспецифічним виразковим колітом, у 8 із хворобою Крона та у 40 із постінфекційним синдромом подразненої кишки з діареєю. Усі ТФМ проводили шляхом введення донорського матеріалу в купол сліпої кишки під час колоноскопії. Клінічну ефективність щодо індукції ремісії протягом 2 міс після ТФМ відзначено у 17 (60,7%) хворих на неспецифічний виразковий коліт і 4 (50,0%) пацієнтів із хворобою Крона. Ефективність ТФМ від тих самих супердонорів у 27 (67,5%) хворих із синдромом подразненої кишки з діареєю була дещо вищою. Відзначено клінічне поліпшення у вигляді зменшення абдомінального болю, діарейного синдрому, здуття живота та поліпшення загального стану. Розглянуто також можливість прогнозу ефективності ТФМ за допомогою мікробного та метаболічного профілю, мікробні взаємодії, пов'язані з ефективністю ТФМ, чинники, які впливають на віддалені наслідки ТФМ, нові персоналізовані підходи до ТФМ, що дадуть у майбутньому застосовувати ТФМ цілеспрямованіше.

**Ключові слова:** трансплантація фекальної мікробіоти, ефективність при кишкових захворюваннях, кишковий дисбіоз.

У кишечнику людини мешкає величезне та різноманітне мікробне співтовариство, що називається кишковою мікробіотою (КМ), так само унікальне для людини, як і відбитки її пальців [26]. Незважаючи на індивідуальні відмінності, склад та функціональність КМ тісно пов'язані зі здоров'ям господаря, виконуючи спеціалізовані функції з перетравлення їжі, енергетичного обміну, імунного розвитку і захисту макроорганізму [12]. Склад КМ визначається як генетичними чинниками, так і впливом

чинників довкілля завдяки безперервному процесу, який починається під час внутрішньотробоного розвитку і триває протягом усього життя людини. У здорового дорослого індивіда бактеріальна популяція в кишечнику складається переважно з представників строго анаеробних філотипів *Firmicutes* та *Bacteroidetes* при значно меншій кількості *Proteobacteria* і *Actinobacteria* [12, 26].

Оскільки двох ідентичних КМ практично не існує, визначення того, що таке здоровий кишковий мікробіом, залишається незрозумілим [10]. Незважаючи на це, загально визнано, що наявність стабільної та різноманітної КМ корелює зі

здоровим її станом [8]. Зміна КМ, пов'язана з такими негативними функціональними наслідками кишкової фізіології, як локальне або дифузне запалення або порушення внутрішньопорожнинних метаболічних процесів, має назву «кишковий дисбіоз», що характеризується зазвичай низьким мікробним розмаїттям [26].

Численні дослідження кишкового дисбіозу показали, що він часто асоціюється із широким спектром захворювань людини, зокрема алергією, астмою, запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), синдромом подразненого кишечника (СПК), ожирінням, захворюваннями печінки, серцево-судинними та іншими захворюваннями [29, 38]. Однак доказів того, що кишковий дисбіоз може бути безпосередньою причиною розвитку цих станів, недостатньо, за винятком експериментальних даних щодо ожиріння та ЗЗК.

Вивчення причинної ролі КМ при багатьох захворюваннях сприяло розробці цільових терапевтичних підходів до зміни мікробного складу. Найефективнішим з них є трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ), що може зменшувати або усувати кишковий дисбіоз за допомогою глибокого та стійкого впливу на КМ [21, 22]. ТФМ розглядають як різновид неочищеної бактеріотерапії, при якій з метою лікування різноманітне мікробне співтовариство кишечника здорового донора переносять у кишечник реципієнта за допомогою колоноскопії, назоеюнального зонда, клізм, що утримують, або ковтання спеціальних капсул [21].

Визначення клінічної ефективності ТФМ насамперед асоціюється з позитивною терапевтичною відповіддю реципієнта. Проте з мікробіологічного погляду успіх ТФМ також може бути зумовлений зміною профілю КМ реципієнта у бік профілю здорового донора. На думку багатьох дослідників, на першому етапі необхідне приживлення донорського трансплантату та позитивні зміни з боку місцевого коменсального бактеріального співтовариства, на другому відбувається безпосереднє клінічне поліпшення [22].

### **Можливі чинники ефективності трансплантації фекальної мікробіоти**

Ефективність ТФМ, імовірно, насамперед залежить від мікробного складу, якості та кількості донорського матеріалу (від одного або кількох донорів; звичайний здоровий донор чи супердонор), способу його введення, патології та попереднього лікування, поширеності процесу і тяжкості перебігу, кратності процедур, інших чинників. Невідомо, які саме мікроорганізми чи мікробні компоненти опосередковують терапевтичний

ефект ТФМ у хворих із захворюваннями кишки, тому дослідження у цьому напрямі тривають.

Ключовим компонентом успіху ТФМ є вибір донора [38]. Проводять клінічний скринінг донорів, щоб переконатися, що вони не містять жодних трансмісивних патогенних мікроорганізмів чи хвороб [7, 24, 38]. Перелік рекомендацій щодо відбору донорів можна знайти в опублікованих Європейських клінічних рекомендаціях щодо ТФМ та інших консенсусах [2]. Донори постфактум зазвичай описують як ефективні чи неефективні з погляду їхньої здатності сприяти успіху ТФМ. Порівняння профілів КМ різних донорів показало, що надійним предиктором успіху ТФМ є різноманітність донорської КМ [7]. На успіх ТФМ також впливають інші чинники, зокрема генетичні та екологічні. Порівняно недавно було запропоновано термін «супердонор» для опису індивідуумів, випорожнення яких дає значно успішніші результати ТФМ порівняно з іншими донорами. Очевидно, такий підхід у майбутньому неминуче спричинить відмову від концепції «одне випорожнення підходить усім» [39].

Безумовно, ефективність ТФМ також залежить від патології, для лікування якої її застосовують. Нині основним і єдиним офіційно затвердженим FDA США показанням для ТФМ є псевдомембранозний коліт (ПМК), спричинений інфекцією *C. difficile* — патогенним мікроорганізмом, який у здорових осіб пригнічується коменсальною КМ [2, 14, 21, 22]. Однак при зменшенні різноманітності КМ, наприклад, після курсу антибіотикотерапії, колонізаційна резистентність коменсальної мікробіоти порушується. У цьому випадку *C. difficile* потенційно може безперешкодно розмножуватися, продукуючи ентеротоксини, що призводить до тяжкого запалення кишечника та стійкої діареї. Хоча це нелогічно, але інфекція *C. difficile* лікується насамперед антибіотиками, які ефективні у близько 80 % пацієнтів, але у решти осіб навіть після успішної антибіотикотерапії виникає рецидив хвороби. ТФМ — це новий підхід до лікування рецидивної інфекції *C. difficile*, який дає змогу відновити коменсальну КМ, що сприяє інгібуванню росту *C. difficile* [3].

У міжнародних рекомендаціях наголошується, що використання фекальної мікрофлори від здорового донора до реципієнта при ПМК може відновлювати здорову мікробну флору в ураженій товстій кишці, що сприяє повному усуненню симптоматики [2, 14, 21, 22]. Недавній систематичний огляд та метааналіз застосування ТФМ для лікування *C. difficile* (30 серій випадків та 7 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД)) виявили її 92 % ефективність [34]. Мікробний

аналіз, проведений у пацієнтів із *C. difficile* до та після ТФМ, підтвердив, що ТФМ здатна швидко відновити мікробну різноманітність до донороподібних пропорцій [16, 17, 20, 30]. У двох відкритих РКД ТФМ при ПМК продемонструвала значно кращі результати лікування порівняно з ванкомицином (ефективність 94 і 90 % та 31 і 26 % відповідно), тому ці дослідження було призупинено [16]. У всіх дослідженнях ТФМ продемонструвала відмінну безпечність принаймні у найближчий період після процедури, оскільки лише у кількох публікаціях повідомлено про незначні побічні ефекти. Хоча теоретично при ТФМ можлива передача потенційно небезпечних мікроорганізмів, які протягом десятиліть не виявляли активності, що можливість слід розглядати в контексті сприятливого співвідношення ризик – користування, оскільки ТФМ є найефективнішим методом лікування ПМК і життєво важливою терапією для таких хворих. У зв'язку з цим рекомендується широкое впровадження ТФМ у клінічну практику для лікування як тяжкої, так і легкої форми ПМК.

Нами вперше в Україні проведено вивчення ефективності ТФМ у хворих із рецидивом ПМК, спричиненим інфекцією *C. difficile*. Під спостереженням перебувало 10 хворих на ПМК, рецидив якого виник протягом 1,0–1,5 міс (у середньому – через  $25,5 \pm 12,4$  днів) після первинного ефективного лікування ванкомицином (125 мг 4 рази на добу перорально протягом 10–14 днів). Усім хворим проведено одноразову ТФМ від здорових неспоріднених донорів. Жодних серйозних побічних явищ не відзначено. Клінічний ефект у вигляді зникнення або значного зменшення діареї, нормалізації загального стану і температури тіла зареєстровано у 9 (90,0 %) пацієнтів. Усі ТФМ проводили шляхом введення донорського матеріалу в купол сліпої кишки під час колоноскопії. При спостереженні за хворими протягом 2 міс жодного рецидиву не відзначено.

Згідно з даними метааналізу, за результатами ТФМ при лікуванні ПМК суттєвої різниці між обраним пацієнтом та анонімними здоровими донорами немає [16]. Використання як споріднених, так і неспоріднених донорів для ТФМ забезпечило відмінні показники у лікуванні ПМК у кількох РКД і великих серіях випадок – контроль [17, 20, 30]. Однак рандомізованих досліджень, які б порівнювали зазначені категорії донорів, не проведено. Використання неспоріднених здорових донорів може бути корисним у центрах ТФМ з великою кількістю пацієнтів для задоволення потреб у цьому виді лікування. Доступність банку випорожнень у цих центрах має важливе значення.

Вибір донора (родич, чоловік або дружина, анонімний волонтер) на клінічну ефективність ТФМ, імовірно, не впливає [2, 14, 21, 22]. Специфічних для донорів ефектів у великому когортному дослідженні з участю 1999 пацієнтів з *C. difficile* і 28 донорів ТФМ не виявлено [30]. Загалом ТФМ, імовірно, є безпечним та ефективним засобом для відновлення КМ у ситуаціях, коли надмірний ріст певного патогену призводить до зменшення різноманітності та чисельності популяції коменсальних мікроорганізмів, тобто до розвитку тяжкого кишкового дисбіозу.

Є багато повідомлень про поліпшення після ТФМ перебігу інших захворювань ШКТ, а саме СПК, ЗЗК, хронічного закрепку, антибіотико-асоційованої діареї (ААД). Порівняно з інфекцією *C. difficile*, клінічна ефективність ТФМ при цих захворюваннях була значно меншою, а відгуки пацієнтів значно варіювали, що, ймовірно, відображує багатогранний етіопатогенез цих порушень. Є також багато даних про можливу ефективність ТФМ при деяких позакишкових захворюваннях (захворювання печінки, неврологічні хвороби (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, метаболічні порушення (ожиріння, цукровий діабет) та захворювання дитячого віку) [14, 21, 22].

За даними систематичного огляду з метааналізом S. P. Costello та співавт. (2017), проведення ТФМ сприяло індукції ремісії неспецифічного виразкового коліту (НВК) у 24–32 % хворих порівняно з 5–20 % при традиційній терапії, клінічну ремісію відзначено відповідно у 39–55 та 20–24 % випадків [5]. Ці дані підтвердили результати інших досліджень [4, 9, 28, 31–33, 35]. Проведено кілька проспективних і контрольованих досліджень ефективності ТФМ при СПК. Так, у Норвегії 90 пацієнтів із СПК з діареєю (СПК-Д) або СПК змішаного типу (СПК-Зм) були сліпо рандомізовані (2:1) на групи, які отримували ТФМ або плацебо. Через 3 міс клінічне поліпшення відзначено у 43 % пацієнтів у групі плацебо та 65 % – у групі ТФМ (змішаний матеріал від двох донорів) [15]. Т. Holvoet та співавт. обстежили 64 пацієнтів із СПК без запора [3]. Пацієнти наосліп були рандомізовані (2:1) на дві групи: ТФМ від двох донорів (шляхом колоноскопії) або ТФМ власних фекалій (контрольна група). У групі ТФМ від донорів спостерігали значне зменшення дискомфорту, абдомінального болю та здуття на відміну від контрольної групи. При аналізі мікробіому виявлено, що у пацієнтів з ефективною ТФМ була вищою базова концентрація *Streptococcus* та різноманітніша КМ, ніж у невідповідачів [13]. S. I. Halkjær та співавт. вивчали ефективність

ТФМ у капсулах порівняно з плацебо при СПК [11]. Хоча у пацієнтів, які отримували ТФМ у капсулах, була більшою мікробна різноманітність, симптоматичне поліпшення траплялося частіше у пацієнтів групи плацебо. Подвійне сліпе рандомізоване плацебоконтрольоване вивчення ефективності ТФМ у капсулах у хворих на СПК-Д проведено J. C. Agoniadis та співавт. у 3 центрах у США [1]. Пацієнтів за допомогою комп'ютера рандомізували на дві групи, які отримували 75 капсул з донорським випорожненням (кожна містила 0,38 г донорського випорожнення) або 75 капсул плацебо протягом трьох послідовних днів (по 25 капсул на добу). Ефективність лікування, оцінена через 12 тиж за індексом тяжкості СПК, в обох групах статистично значущо не відрізнялася. На підставі цього автори дійшли висновку, що ефективність ТФМ у хворих на СПК потребує подальшого вивчення.

Ключовим моментом для проведення ТФМ є підготовка фекального матеріалу. Кількість використаного фекального матеріалу варіює у різних дослідженнях, але у більшості з них використовують від 30 до 50 г фекалій [2, 21, 22]. Маса випорожнення є дуже ненадійною мірою кількості КМ. Мікробний вміст у випорожненні значно відрізняється у різних осіб і навіть у різних пробах. Експерти рекомендують використовувати фекальний матеріал і стерильний сольовий розчин (0,9%) у співвідношенні 1:5 (30 г фекалій розводять у 150 мл фізіологічного розчину). Після гомогенізації тверді речовини мають бути вилучені з використанням марлі, чайного фільтра або аналогічного пристрою, а суспензію бажано вилити в стерильний контейнер. Порівняльні РКД виявили аналогічну ефективність у лікуванні ПМК ТФМ, проведеної зі свіжими та замороженими фекальними зразками [2, 21, 22]. Перед заморожуванням у свіжі фекалії додають гліцерин до концентрації 10%, що захищає мікробні клітини від ушкоджень, спричинених заморожуванням [19]. Кінцева суспензія має бути чітко маркована (з використанням кодів, аналогічних таким при трансплантації крові та тканини) і зберігатися за температури  $-80^{\circ}\text{C}$ . Зберігання за температури  $-20^{\circ}\text{C}$  також можливе, але його слід уникати, оскільки це дає змогу деяким ферментам зберігати активність, що може призвести до деградації чутливих мікробних популяцій. У день фекальної інфузії суспензію розморожують на теплій ( $37^{\circ}\text{C}$ ) водній бані. Після розморожування для отримання бажаного об'єму суспензії додають сольовий розчин. Фекальний розморожений матеріал слід вводити протягом 6 год. Оскільки мікробні

клітини чутливі до розморожування, слід уникати повторного заморожування та розморожування, а заморожені зразки мають бути приготовані у дозі, необхідній для процедури ТФМ [19].

Ефективність ТФМ також може залежати від шляху введення донорського матеріалу. У клінічній практиці застосовують різні шляхи доставки фекалій — за допомогою колоноскопії, клізми або введення через верхні відділи шлунково-кишкового тракту (через робочий канал гастроскопа, назогастральний або назоеюнальний зонд). Багато систематичних оглядів і метааналізів показали, що найбільш ефективним та безпечним методом введення фекального трансплантата є колоноскопія [2, 14, 21, 22]. Залежно від загального стану реципієнта 200–500 мл фекальної суспензії, отриманої з 20–100 г фекалій, можуть бути безпечно доставлені крізь робочий канал колоноскопа як у праві (переважно), так і в ліві відділи товстої кишки. При використанні колоноскопа реципієнти отримують звичайну підготовку поліетиленгліколем для колоноскопії [2]. ТФМ можна також проводити за допомогою клізми. При цьому пацієнтам слід утримувати отриманий матеріал протягом не менше 30 хв і залишатися в положенні на спині, щоб мінімізувати можливу дефекацію. Фекальна суспензія також може бути доставлена крізь робочий гастроскопічний канал, назогастральну, назоеюнальну або гастростомічну трубку. Після цього пацієнти мають перебувати у вертикальному положенні протягом 4 год після інфузії, щоб запобігти аспірації. ТФМ є безпечною процедурою навіть у пацієнтів з ослабленим імунітетом та у критично хворих незалежно від шляху доставки. У разі тяжких станів перевагу слід віддавати клізмі. Частота серйозних побічних ефектів у реципієнтів, які отримали фекальний трансплантат через верхні відділи шлунково-кишкового тракту, дещо вища [2]. Так, повідомлялося про розвиток у деяких пацієнтів лихоманки і аспіраційної пневмонії через нудоту та блювання. У дослідженні P. Moayyedi та співавт. 15 пацієнтів з НВК повідомили про 15 ректальних абсцесів після введення інфузії за допомогою клізми [28].

За потреби ТФМ можна проводити повторно, особливо у разі невдачі лікування або клінічного рецидиву ПМК [16, 17, 20, 30]. Успіх ТФМ також може залежати від кількості доставленої фекальної суспензії, яку можна збільшити за рахунок множинних повторних інфузій [18]. Чинниками, що негативно впливають на результат ТФМ, можуть бути малий об'єм донорських випорожнень, тяжкий коліт і/або лікування антибіотиками, що триває. У разі невдалої чи неповної клінічної відповіді рекомендується використовувати

фекальний матеріал від іншого донора. Вважається, що, крім ПМК, повторне застосування ТФМ при ЗЗК підвищує ймовірність успіху, але переконливі докази цього відсутні [14, 21, 22].

При задовільному стані пацієнта ТФМ проводять в амбулаторних умовах [2]. Тривалість періоду спостереження після ТФМ не визначено, оскільки вона залежить від шляху доставки, супутньої патології та загального стану пацієнта. Найчастішими короткочасними побічними ефектами після ТФМ при ПМК були діарея, спазми в животі, відригування, запор, лихоманка, а також грамнегативна бактеріємія та перфорація [2, 8, 10, 12, 14, 21, 22, 26, 29, 38]. При ЗЗК часто відзначали діарею, здуття живота, спазми, лихоманку та посилення захворювання [28]. Періодичність і тривалість спостереження за несприятливими подіями після ТФМ не визначені, оскільки для цього потрібні додаткові клінічні та аналітичні дані. Є повідомлення про поодинокі випадки збільшення маси, розвиток периферичної нейропатії, хвороби Шегрена, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури та ревматоїдного артриту [14].

Згідно з рекомендаціями, пацієнти, яким проведено ТФМ, мають перебувати під наглядом щонайменше 8 тиж. Критеріями відповіді на лікування є клінічне поліпшення, а саме зниження частоти випорожнень і поліпшення консистенції випорожнень, поліпшення інших параметрів тяжкості захворювання (лабораторних параметрів, радіологічних та/або ендоскопічних даних). Повторне виконання тесту на *C. difficile* зазвичай не рекомендується, оскільки токсини можуть зберігатися протягом кількох тижнів [2]. Як і при інших технічних медичних процедурах перед виконанням ТФМ потрібен період спеціального навчання. Тому лікарі, які збираються впровадити ТФМ у своєму центрі, мають пройти попередню підготовку, зокрема клінічну (вибір донорів та пацієнтів), мікробіологічну (підготовка свіжого та замороженого фекального матеріалу), проведення процедури за допомогою різних шляхів доставки (клізма, колоноскопія, назодуоденальний/назосюнальний зонд), моніторингу пацієнтів після ТФМ.

### **Ефективність трансплантації фекальної мікробіоти із залученням «супердонора»**

Першим дослідженням, у якому зареєстровано ефект «супердонора», було рандомізоване контрольоване дослідження ефективності ТФМ для індукції клінічної ремісії у 75 пацієнтів з активним НВК, які отримували щотижневі клізми, що містять фекальний матеріал і воду (плацебо)

протягом 6 тиж [28]. Показано, що через 7 тиж ефективність ТФМ перевищувала таку плацебо. Досягнуто значно вищих показників ендоскопічної та клінічної ремісії (24 та 5 % відповідно). Із 9 пацієнтів з ремісією, 7 отримали ТФМ від одного і того самого донора. Зроблено висновок, що успіх ТФМ насамперед залежить від донора.

Нами вперше в Україні проведено порівняльне вивчення ефективності ТФМ у 28 осіб із легким та середньотяжким НВК, 8 — із хворобою Крона (ХК) та 40 — із постінфекційним СПК-Д. Усі хворі із ЗЗК отримували базисну терапію 5-аміносаліцилатами, яку продовжували після проведення одноразової ТФМ від двох здорових супердонорів, чий фекальний матеріал попередньо був нами ефективно використаний у хворих на ПМК. Усі ТФМ проводили шляхом введення донорського матеріалу в купол сліпої кишки під час колоноскопії. Клінічну ефективність щодо індукції ремісії протягом 2 міс після ТФМ відзначено у 17 із 28 (60,7 %) хворих на НВК та 4 із 8 (50,0 %) пацієнтів із ХК.

Ефективність ТФМ від тих самих супердонорів у хворих на СПК-Д була трохи вищою: клінічне поліпшення у вигляді зменшення абдомінального болю, діарейного синдрому, здуття живота та поліпшення загального стану спостерігали у 27 із 40 (67,5 %) осіб. Індукцію ремісії у хворих із легким та середньотяжким НВК, які отримували лише традиційну базисну терапію 5-аміносаліцилатами в аналогічних дозах, відзначено у 14 із 30 (46,7 %) пацієнтів ( $p < 0,01$ ), у хворих на СПК-Д, що отримували лише базисну терапію лоперамідом, спазмолітиком, рифаксиміном і пробіотиком, — у 17 із 30 (56,6 %). На жаль, усі дослідження були відкритими і в жодному випадку плацебо не застосовували.

Останніми роками припустили, що показники ремісії можуть бути поліпшені шляхом поєднання (змішування) випорожнень кількох донорів, що підвищує шанси на те, що пацієнт отримає ефективний матеріал. Цей підхід до об'єднання випорожнень був досліджений на австралійській когорті із 85 пацієнтів з НВК легкого та середнього ступеня тяжкості у РКД (поки що найбільше) [18]. Замість того, щоб проводити ТФМ лише від одного донора, пацієнтам у групі лікування вводили фекальну суміш, яка містила матеріал від 7 донорів, сподіваючись, що донор-залежні ефекти з більшою ймовірністю будуть реалізовані. Крім того, була прийнята набагато інтенсивніша програма дозування з початковим проведенням ТФМ за допомогою колоноскопії, після якої проводили фекальні клізми (п'ять разів на тиждень) протягом 8 тиж. Незважаючи на багатодонорний

та інтенсивний підхід до дозування, показники клініко-ендоскопічної ремісії після ТФМ (27 % порівняно з 8 % при плацебо,  $p = 0,02$ ) були аналогічними тим, про які повідомлено раніше. Однак було показано, що об'єднана суміш випорожнень має більшу мікробну різноманітність, ніж окреме випорожнення, а подальший аналіз різних партій випорожнень виявив, що «супердонорський» ефект, імовірно, пов'язаний лише з одним донором. Зокрема у пацієнтів, які отримували фекальний матеріал від цього донора, спостерігалася вища частота ремісії, ніж у тих, кому фекальний матеріал від «супердонора» не застосовували (37 і 18 % відповідно) [18].

### **Можливість прогнозування ефекту «супердонора» за допомогою мікробного та метаболічного профілювання**

Щоб чіткіше зрозуміти різну відповідь пацієнтів на ТФМ та виявити донор-залежні ефекти, у низці досліджень проведено мікробне профілювання донорів і реципієнтів до та після ТФМ [9, 33]. Незважаючи на відсутність досліджень за участю великих когорт, виявлено ключову особливість: важливу роль у терапевтичному успіху ТФМ відіграє мікробна різноманітність фекального матеріалу донора [38]. Послідовно показано, що у реципієнтів з успішною ТФМ спостерігається значне збільшення різноманітності КМ, склад якої зазвичай зміщується у бік профілю донора [14]. У тих, хто досягав клінічної відповіді на ТФМ (респондери), була більшою мікробна різноманітність порівняно з пацієнтами без клінічної відповіді (нереспондерів). Показано, що саме мікробна різноманітність донора випорожнень є одним з найбільш значущих чинників, які впливають на результати ТФМ [6, 23, 25, 27, 36, 38].

Також вивчено склад КМ, який корелював з клінічною ефективністю ТФМ у хворих на ЗЗК [33, 35, 38]. Установлено, що лише кластери *Clostridium* IV і XIVa послідовно асоціювалися з позитивною відповіддю пацієнтів на ТФМ [6, 9, 27]. Ці кластери є неформальними групами бактерій, які переважно містять роди із родин *Ruminococcaceae* і *Lachnospiraceae* відповідно. Показано, що відносна чисельність специфічних родів у цих кластерах (наприклад, *Roseburia*, *Oscillibacter*, *Blautia*, *Dorea*) у респондерів після ТФМ збільшувалася. Зроблено висновок, що донори випорожнень, які багаті на специфічні члени кластерів *Clostridium* IV і XIVa, є предикторами стійкої відповіді на ТФМ у пацієнтів із ЗЗК [9, 35]. Вартий уваги той факт, що КМ від супердонора, ідентифікований раніше Р. Моауеді

та співавт., також багатий на представників родин *Ruminococcaceae* і *Lachnospiraceae* [28].

### **Мікробні взаємодії, що впливають на ефективність трансплантації фекальної мікробіоти**

Приживлення фекального трансплантата передбачає інтеграцію отриманих від донора/донорів штамів у мікробне співтовариство кишечника реципієнта. Вважають, що найважливішими чинниками, що прогнозують приживлення донорського матеріалу при ТФМ, є таксономічна ідентичність і чисельність бактеріальних штамів як у донора, так і у реципієнта до проведення ТФМ. Наприклад, за даними метагеномного секвенування, нові штами донорських мікроорганізмів мали вищу ймовірність приживлення, якщо реципієнт мав ці види до трансплантації [24, 36, 38]. Це дає підставу припустити, що відмінності у приживленні донорської мікробіоти у різних індивідів можуть бути пов'язані з несумісністю певних штамів донора та реципієнта ТФМ. Імовірно, мікробні взаємодії відіграють важливу роль у приживленні донорського матеріалу, що може пояснити, чому різні реципієнти після проведення ТФМ від одного донора не мають ідентичного профілю КМ.

### **Чинники, які можуть впливати на довгострокові наслідки трансплантації фекальної мікробіоти**

Можна стверджувати, що ефективна ТФМ потребує як успішного приживлення трансплантованої мікробіоти в кишечнику реципієнта, так і збереження отриманого мікробного профілю для тривалого терапевтичного ефекту. Відомо, що зміни мікробіоти, спричинені ТФМ, після цієї процедури можуть зберігатися від кількох днів до кількох років [23]. Так, дослідження ефективності ТФМ у хворих з рецидивною *C. difficile* показало, що, незважаючи на короткочасну початкову подібність профілей мікробіоти кишечника донора та реципієнта, через рік після ТФМ досягнуті зміни були значно нівельовані [39]. З іншого боку, у дослідженні Р. Моауедді та співавт. у 8 із 9 пацієнтів з НВК, які перебували на стадії ремісії на 7-й тиждень після ТФМ, ремісія зберігалася через рік після процедури без будь-яких випадків рецидиву [28]. Хоча мікробіомного аналізу в цих пацієнтів під час спостереження не проводили, можна припустити, що їхня трансплантована мікробіота протягом усього дослідження залишалася стабільною.

Крім генетичних відмінностей між донором та реципієнтом, на довгострокову ефективність ТФМ можуть впливати дієта та несприятливі

впливи, зокрема використання антибіотиків. Багато авторів вважають, що відмінність від мікробного профілю кишечника донора, яка повільно відбувається, навряд чи може призвести до рецидиву захворювання, на відміну від будь-яких екстремальних впливів (наприклад, антибіотикотерапія) на коменсальну КМ. Відомо, що дієта відіграє важливу роль у формуванні КМ, що розвивається, як у дитячому, так і в зрілому віці, оскільки надає коменсальним мікроорганізмам субстрату, необхідні для їхнього розмноження та виживання [37]. Показано, що швидка зміна раціону харчування, наприклад, перехід від змішаної до вегетаріанської дієти може кардинально змінити склад КМ протягом 24 год. Крім того, дієта може мати вирішальне значення у забезпеченні організму достатньою кількістю клітковини, необхідної для підтримки росту бактерій, що продукують бутират. Тому підтримка трансплантованого мікробіому за допомогою раціональної дієти може бути корисним доповненням до чинних протоколів ТФМ [37].

### Персоніфікований підхід до трансплантації фекальної мікробіоти

Як відомо, кишковий дисбіоз є загальним терміном для нездорового чи незбалансованого кишкового співтовариства, але його виразність і вияви у різних осіб значно відрізняються. Тому не дивно, що пацієнти по-різному реагують на ТФМ. У міру отримання більшої кількості клінічних та бактеріологічних даних, пов'язаних із ТФМ, стає ясно, що «одне випорожнення не підходить усім» при лікуванні хронічних захворювань, асоційованих з кишковим дисбіозом. Так само вибір донорів, який ґрунтується лише на клінічних посібниках зі скринінгу, не гарантує успіху ТФМ. Імовірно, що реакція пацієнта на ТФМ залежить переважно від здатності донорської мікробіоти усувати у реципієнта специфічні метаболічні порушення, пов'язані з конкретним фенотипом захворювання. Якщо це дійсно так, то новим методом може бути зіставлення пари «донор—реципієнт», при якому пацієнта обстежують для виявлення функціональних порушень, характерних для мікробіому. Потім отримані дані можна порівняти з даними конкретного донора ТФМ, випорожнення якого багате на таксони, що потенційно можуть впливати на метаболічні процеси, які потрібно відновити. Скринінг імунної толерантності також буде

корисним для зменшення впливу несумісності пари «донор—реципієнт», зумовленої основними відмінностями вроджених імунних реакцій.

Альтернативний підхід до зіставлення пари «донор—реципієнт» може полягати в призначенні селективної (прецизійної) ТФМ, близької до пробіотиків, при якій пацієнту вводять певну суміш бактерій, що раніше вже демонстрували корисні для усунення хвороби властивості (наприклад, підвищення вироблення бутирату в запальних умовах). Забезпечення пацієнтів із ЗЗК цільовим препаратом на основі мікробіоти, що містить лише продуценти бутирату, було б логічною, безпечною та потенційно кращою для пацієнта альтернативою трансплантації всього калу. Такий підхід вивчали лише при лікуванні *C. difficile*-асоційованого коліту, але односторонніх результатів не отримано.

### Висновки

Незважаючи на те, що ТФМ має багату і давню історію, нині вона перебуває в «зародковому стані», особливо щодо розуміння механізмів її впливу. Відсутність великих рандомізованих контрольованих клінічних випробувань ТФМ для лікування хронічних захворювань призвела до того, що багато емпіричних спостережень (наприклад, існування «супердонорів» ТФМ), не отримали переконливого підтвердження. Однак різко зросла кількість невеликих досліджень, що підтверджує думку про те, що вибір донора відіграє ключову роль у досягненні успішного результату ТФМ при захворюваннях, не пов'язаних з *C. difficile*. На виявлення різних чинників, що сприяють успіху ТФМ, витрачено значні зусилля та засоби. У широкому сенсі висока різноманітність КМ, особливо у донора, мабуть, найкраще прогнозує реакцію пацієнта на проведення ТФМ. Ефективність ТФМ, імовірно, залежить від здатності донора забезпечити реципієнту необхідні таксони, здатні відновити метаболічний дефіцит, характерний для певного захворювання. Подальше вивчення мікробіологічних і метаболічних особливостей «супердонорів» сприятиме розробці вдосконалених складів для ТФМ, що дасть змогу стандартизувати терапію та зменшити варіабельність реакції пацієнта. Подальша оптимізація протоколів ТФМ, зокрема перехід на застосування капсул, дасть зручнішу для пацієнтів альтернативу існуючим схемам лікування багатьох захворювань, асоційованих з кишковим дисбіозом.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С. Т.; збір та опрацювання матеріалу — С. Т., А. Д.; написання тексту — С. Т., Н. Х.; редагування — Н. Х., А. Д.

## Список літератури

- Aroniadis O. C., Brandt L.J., Oneto C., Feuerstadt P., Sherman A., Wolkoff A.W. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fecal microbiota transplantation capsules (FMTc) for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) // *Gastroenterology*. — 2018. — 154. — S-154–S-155. doi: 10.1016/S0016-5085 (18)30932-6.
- Cammarota G., G., Ianiro G., Tilg H., Rajilić-Stojanović M., Kump P., Satokari R. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut*. — 2017. — 66. — P. 569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- Cammarota G., Masucci L., Ianiro G., Bibbò S., Dinoi G., Costamagna G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — 41. — P. 835–843. doi: 10.1111/apt.13144.
- Conceição-Neto N., Deboutte W., Dierckx T., Machiels K., Wang J., Yinda K.C. et al. Low eukaryotic viral richness is associated with faecal microbiota transplantation success in patients with UC // *Gut*. — 2018. — 67. — P. 1558–1559. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315281.
- Costello S.P., Soo W., Bryant R.V., Jairath V., Hart A.L., and Andrews J.M. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — 46. — P. 213–224. doi: 10.1111/apt.14173.
- DeFilipp Z., Peled J.U., Li S., Mahabamunuge J., Dagher Z., Slingerland A.E. et al. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity // *Blood Adv.* — 2018. — 2. — P. 745–753. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017731.
- Ding C., Fan W., Gu L., Tian H., Ge X., Gong J. et al. Outcomes and prognostic factors of fecal microbiota transplantation in patients with slow transit constipation: results from a prospective study with long-term follow-up // *Gastroenterol. Rep.* — 2018. — 6. — P. 101–107. doi: 10.1093/gastro/gox036.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. — 2005. — 308. — P. 1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
- Fuentes S., Rossen N.G., van der Spek M.J., Hartman J.H., Huuskonen L., Korpela K. et al. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation // *ISME J.* — 2017. — 11. — P. 1877–1889. doi: 10.1038/ismej.2017.44.
- Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C., Sutter J.L., Koren O., Blekhan R. et al. Human genetics shape the gut microbiome // *Cell*. — 2014. — 159. — P. 789–799. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
- Halkjær S.I., Christensen A.H., Lo B.Z. S., Browne P.D., Günther S., Hansen L.H. et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study // *Gut*. — 2018. — 67. — P. 2107–2115. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434.
- Hall A.B., Tölonen A.C., and Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease // *Nat. Rev. Genet.* — 2017. — 18. — P. 690–699. doi: 10.1038/nrg.2017.63.
- Holvoet T., Joossens M., Boelens J., Christiaens E., Heyerick L., Verhasselt B. et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: results from a double blind, placebo-controlled clinical trial // *Gastroenterology*. — 2018. — 154. — S-130. doi: 10.1016/S0016-5085 (18)30860-6.
- Ianiro G., Segal J.P., Mullish B.H. et al. Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal and extraintestinal disorders // *Future Microbiology*. — 2020. — 15. — 1173–86. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0061>.
- Johnsen P.H., Hilpüsch E., Cavanagh J.P., Leikanger I.S., Kolstad C., Valle P.C. et al. 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. — 3. — P. 17–24. doi: 10.1016/S2468-1253 (17)30338-2.
- Kao D., Roach B., Silva M., Beck P., Rioux K., Kaplan G.G. et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection // *JAMA*. — 2017. — 318. — 1985. doi: 10.1001/jama.2017.17077.
- Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., and Hunt R.H. Fecal Microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — 108. — P. 500–508. doi: 10.1038/ajg.2013.59.
- Kazerouni A., and Wein L.M. Exploring the efficacy of pooled stools in fecal microbiota transplantation for microbiota-associated chronic diseases // *PLoS ONE*. — 2017. — 12. — e0163956. doi: 10.1371/journal.pone.0163956.
- Keller J., Christian R., Hvas L. et al. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group // *United European Gastroenterol. J.* — 2021. — 9 (2). — P. 229–247. doi: 10.1177/2050640620967898. Epub 2021 Mar 9.
- Kellingray L., Gall G.L., Defernez M., Beales I.L. P., Franslem-Elumogo N., and Narbad A. Microbial taxonomic and metabolic alterations during faecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection // *J. Infect.* — 2018. — 77. — P. 107–118. doi: 10.1016/j.jinf.2018.04.012.
- Kelly C.R., Kahn S., Kashyap P., Laine L., Rubin D., Atreja A. et al. Update on fecal microbiota transplantation : indications, methodologies, mechanisms, and outlook // *Gastroenterology*. — 2015. — 149. — P. 223–237. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.008.
- Khanna S. Microbiota replacement therapies: innovation in gastrointestinal care // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2018. — 103. — P. 102–111. doi: 10.1002/cpt.923.
- Kumar R., Yi N., Zhi D., Eipers P., Goldsmith K.T., Dixon P. et al. Identification of donor microbe species that colonize and persist long term in the recipient after fecal transplant for recurrent *Clostridium difficile* // *Biofilms Microb.* — 2017. — 3. — 12. doi: 10.1038/s41522-017-0020-7.
- Kump P., Wurm P., Gröchenig H.P., Wenzl H., Petritsch W., Halwachs B. et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2018. — 47. — P. 67–77. doi: 10.1111/apt.14387.
- Li S.S., Zhu A., Benes V., Costea P.I., Hercog R., Hildebrand F. et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation // *Science*. — 2016. — 352. — P. 586–589. doi: 10.1126/science.aad8852.
- Lloyd-Price J., Abu-Ali G., and Huttenhower C. The healthy human microbiome // *Genome Med.* — 2016. — 8. — 51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.
- Mizuno S., Masaoka T., Naganuma M., Kishimoto T., Kitazawa M., Kurokawa S. et al. Bifidobacterium-rich fecal donor may be a positive predictor for successful fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome // *Digestion*. — 2017. — 96. — P. 29–38. doi: 10.1159/000471919.
- Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T., Libertucci J., Wolfe M., Onischi C. et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial // *Gastroenterology*. — 2015. — 149. — P. 102–109.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
- Nishino K., Nishida A., Inoue R., Kawada Y., Ohno M., Sakai S. et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease // *J. Gastroenterol.* — 2018. — 53. — P. 95–106. doi: 10.1007/s00535-017-1384-4.
- Osman M., Stoltzner Z., O'Brien K., Ling K., Koelsch E., Dubois N. et al. Donor efficacy in fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile*: evidence from a 1,999-patient cohort // *Open Forum Infect. Dis.* — 2016. — 3. — P. 841. doi: 10.1093/ofid/ofw194.48.
- Paramsothy S., Kamm M.A., Kaakoush N.O., Walsh A.J., van den Bogaerde J., Samuel D. et al. Multidonor intensive fecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2017. — 389. — P. 1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736 (17)30182-4.



32. Paramsothy S., Paramsothy R., Rubin D. T., Kamm M. A., Kaakoush N. O., Mitchell H. M. et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Crohn's Colitis*. — 2017. — 11. — 1180—1199. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx063.
33. Ponce-Alonso M., Garcia-Fernandez S., Aguilera L., Rodriguez de Santiago, E., Foruny J. R., Roy G. et al. A new compatibility test for donor selection for faecal microbiota transplantation in ulcerative colitis // *J. Crohn's Colitis*. — 2017. — 11. — S480—S481. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.903.
34. Quraishi M. N., Widlak M., Bhala N., Moore D., Price M., Sharma N. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — 46. — P. 479—493. doi: 10.1111/apt.14201.
35. Rossen N. G., Fuentes S., van der Spek M. J., Tijssen J. G., Hartman J. H., Duflou A. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis // *Gastroenterology*. — 2015. — 149. — P. 110—118. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
36. Smillie C. S., Sauk J., Gevers D., Friedman J., Sung J., Youngster I. et al. Strain tracking reveals the determinants of bacterial engraftment in the human gut following fecal microbiota transplantation // *Cell. Host Microbe*. — 2018. — 23. — P. 229—240.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.003.
37. Thompson S., Guetterman H., Taylor A., Bogner A., Martin D., Farrell J. J. et al. Dietary predictors of fecal microbiota transplantation success // *J. Acad. Nutr. Diet.* — 2016. — 116:A76. doi: 10.1016/j.jand.2016.06.267.
38. Vermeire S., Joossens M., Verbeke K. et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis*. — 2016. — 10. — P. 387—394. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv203.
39. Wilson B. C., Vatanen T., Cutfield W. S., O'Sullivan J. M. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2019. — 9. — 2. doi: 10.3389/fcimb.2019.00002.

S. M. Tkach<sup>1</sup>, N. V. Kharchenko<sup>2</sup>, A. E. Dorofeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## Possible factors determining efficacy of fecal microbiota transplantation. Review

Fecal microbiota transplantation (FMT) is considered currently as one of the most effective therapeutic procedures for the treatment of recurrent pseudomembranous colitis associated with *Clostridium difficile* infection and some other intestinal and extraintestinal diseases associated with gut dysbiosis. Recent investigations gave the reason to believe that FMT success depends largely on the microbial diversity and composition of a donor's stool. These data allowed us to develop concepts of the existence of so-called FMT «superdonors», which include individuals from whom FMT was accompanied by high efficiency. The review also examines other possible mechanisms and factors that influence FMT success, such as the nature and severity of the pathology being treated, the frequency of procedures, the quality and quantity of donor material, FMT from one or more donors, and other factors. The authors also presented own data on the efficacy of FMT from «superdonors» in 86 patients with various intestinal diseases. For the first time in Ukraine a comparative study was conducted to study FMT efficacy in 28 patients with mild to moderate non-specific ulcerative colitis, in 8 patients with Crohn's disease and 40 subjects with post-infection irritative bowel disease (IBD) with diarrhea. All FMT procedures were performed by means of introduction of donor's material in the dome of the cecum during colonoscopy. Clinical efficacy of the induction of remission during two months after FMT was registered in 17 (60.7%) patients with non-specific ulcerative colitis and 4 (50.0%) patients with Crohn's disease. Effectiveness of FMT from the same superdonors in 27 (67.5%) patients with IBD with diarrhea was somewhat higher. Clinical improvement was achieved in a form of abdominal pain relief, decrease of diarrhea and bloating, and improvement in general condition. Consideration have been given to the possibility of predicting FMT efficacy based on the microbial and metabolic profiling, microbial interactions that affect the effectiveness of FMT, factors influencing the long-term effects of FMT, new personalized approaches to FMT, which will allow to use FMT more purposefully in future.

**Keywords:** fecal microbiota transplantation, efficacy in gut diseases, gut dysbiosis.

### Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.,  
 гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень  
<http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>  
 E-mail: [tkachsergio@yahoo.com](mailto:tkachsergio@yahoo.com)

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2022 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач С. М., Харченко Н. В., Дорофеев А. Е. Возможные факторы, которые определяют эффективность трансплантации фекальной микрофлоры. Обзор литературы и собственные данные // *Современная гастроэнтерология*. — 2022. — № 1—2. — С. 48—56. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-48>.

Ткач SM, Kharchenko NV, Dorofeev AE. Possible factors determining efficacy of fecal microbiota transplantation [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2022;1-2:48-56. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-48>.