

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-06+616-006.4+579.61

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-391-403>

Поступила в редакцию 30.06.2022

Received 30.06.2022

Е. В. Охремчук¹, Е. Я. Скопонец², А. Э. Охремчук¹, Н. П. Кирсанова²,
А. В. Сидоренко¹, Л. Н. Валентович¹

¹Институт микробиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь

ПЕРВЫЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Аннотация. Впервые в Республике Беларусь проведена трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) двум пациентам с онкогематологическими заболеваниями с целью коррекции кишечного микробиоценоза. У обоих реципиентов ТФМ отмечался частичный клинический ответ на процедуру: колонизация кишечника микробиотой донора, положительная динамика функционирования желудочно-кишечного тракта и снижение количества полирезистентных микроорганизмов, ассоциированных с инфекционными осложнениями. Однако после возобновления химиотерапии и антибиотикотерапии положительный эффект ТФМ утрачивался. Необходимы дальнейшие исследования для повышения эффективности трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: онкогематологические заболевания, дисбиоз, фекальная бактериотерапия, кишечная микробиота, микробиом

Для цитирования: Первый в Республике Беларусь опыт проведения трансплантации фекальной микробиоты для восстановления кишечного микробиоценоза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / Е. В. Охремчук [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 391–403. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-391-403>

Katsiaryna U. Akhremchuk¹, Katsiaryna Y. Skapavets², Artur E. Akhremchuk¹, Natallia P. Kirsanova²,
Anastasiya V. Sidarenka¹, Leonid N. Valentovich¹

¹Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus

INITIAL EXPERIENCE OF FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN BELARUS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES AS A METHOD FOR RECOVERY OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS

Abstract. This article describes the first attempt of fecal microbiota transplantation for correction of gut microbiota in two patients suffering from hematologic malignancies made in the Republic of Belarus. Partial clinical response to the procedure was observed in the both patients. We detected positive changes in the gastrointestinal tract state and a decrease in the abundance of multiresistant bacteria. In addition, microorganisms from donor microbiota were observed in intestinal microbiota of the patients. However, the positive effects of fecal microbiota transplantation disappeared after re-initiation of chemotherapy and antibiotics treatment. Further research is required to improve the procedure effectiveness in patients with hematologic malignancies.

Keywords: hematologic malignancies, dysbiosis, fecal bacteriotherapy, intestinal microbiota, microbiome

For citation: Akhremchuk K. U., Skapavets K. Y., Akhremchuk A. E., Kirsanova N. P., Sidarenka A. V., Valentovich L. N. Initial experience of fecal microbiota transplantation in Belarus in patients with hematologic malignancies as a method for recovery of intestinal microbiocenosis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 391–403 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-391-403>

Введение. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), или фекальная бактериотерапия, – один из наиболее эффективных методов восстановления кишечного микробиоценоза путем введения реципиенту донорского фекального материала. ТФМ широко применяется для лечения кишечных инфекций (в первую очередь ассоциированных с *Clostridium difficile*), воспалительных

заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, ряда неврологических (болезнь Паркинсона, аутизм), метаболических (сахарный диабет II типа) и аутоиммунных (ревматоидный артрит) заболеваний [1–8].

Несмотря на большие надежды, возлагаемые на ТФМ как способ профилактики и терапии инфекционных осложнений, резистентных форм острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, она все еще редко используется у реципиентов ТГСК. Это связано с тяжелым общесоматическим состоянием таких пациентов, сильным повреждением слизистой оболочки кишечника, длительным иммунодефицитом, интенсивной химио- и антибиотикотерапией, которые, с одной стороны, в ряде случаев способствуют развитию инфекционных осложнений, а с другой стороны, могут негативно влиять на «приживание» фекального трансплантата. Тем не менее микробиота донора потенциально способна заменить мультирезистентные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, колонизировавшие кишечник реципиента фекальной микробиоты, и повысить эффективность контроля инфекционных осложнений после ТГСК с помощью антибиотиков. В частности, ТФМ от здорового донора с успехом использовалась для лечения острой кишечной РТПХ [6, 9–11] и терапии пациентов с интестинальной колонизацией мультирезистентной микробиотой после аллогенной ТГСК [12].

Одним из наиболее важных этапов проведения ТФМ является выбор подходящего донора биологического материала. Потенциальный донор проходит несколько этапов обследования, включая сбор анамнеза, клиническую диагностику и метагеномный анализ кишечной микробиоты [13, 14]. При выборе донора необходимо убедиться, что он не принимал антибиотики и иные антимикробные лекарственные препараты в последние 3 мес.; не принимал другие лекарства, воздействующие на микробиоту кишечника (ингибиторы протонной помпы, иммунодепрессанты, стероидные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, аспирин, пробиотики); не принимал наркотические средства, не злоупотреблял алкоголем; не болел воспалительными заболеваниями кишечника, аутоиммунными и атопическими заболеваниями; не имел злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта; не имеет сахарного диабета, инфекционных заболеваний, констипационного и метаболического синдромов.

Обязательные клинические исследования включают: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой; показатели креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина; определение С-реактивного белка; диагностику Т-лимфотропного вируса человека 1-го и 2-го типа, вирусов гепатитов А, В, С, Е, ВИЧ 1-го и 2-го типа, сифилиса и целого ряда других бактериальных патогенов (в первую очередь возбудителей кишечных инфекций), гельминтов. Критерием исключения потенциальных доноров служит наличие хронических заболеваний пищеварительной, дыхательной, нервной систем, метаболических, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Кроме того, обязательным условием при выборе является высокое биоразнообразие и определенный таксономический состав кишечной микробиоты донора. Анализы должны быть сделаны не позже 1–2 недель до проведения ТФМ [15–17].

Фекальный материал донора может быть введен реципиенту через верхние (при эзофагогастроуденоскопии, с помощью назогастрального зонда, гастростомической трубки) или нижние (при колоноскопии, установке трансэндоскопической энтеральной трубки, постановке клизмы) отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако данные методы довольно болезненные и травматичные, а в первом случае еще высок риск нежелательных последствий, обусловленных попаданием патогенных бактерий в верхние отделы пищеварительного тракта и аспирацией донорской суспензии. Поэтому в последнее время все более широко используется энтеральная доставка биологического материала с помощью капсул. Данный способ удобен, безболезнен, решает многие психологические и эстетические проблемы ТФМ, а по эффективности не уступает другим методам доставки фекального материала. Однако прием капсул противопоказан при дисфагии, кишечной непроходимости, выраженной пищевой аллергии, терапии антибиотиками [16, 18, 19].

Первая в мире процедура ТФМ была выполнена в США в 1958 г. [1], в России – в 2016 г. [10], в Польше – в 2018 г. [20], в Беларуси, насколько нам известно, ТФМ ранее не проводилась.

Цель данной работы – апробация метода трансплантации фекальной микробиоты для коррекции кишечной микробиоты у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы исследования. Исследование одобрено комитетом по медицинской этике Республиканского научно-практического центра детской онкологии, иммунологии и гематологии (д. Боровляны, Беларусь). Все обследуемые лица (либо родители, если участники исследования являлись несовершеннолетними) дали письменное информированное согласие на сбор и анализ образцов биоматериала и клинических данных.

Реципиенты фекальной микробиоты. ТФМ проводили пациентам, находящимся на стационарном лечении в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Реципиент 1. Пациент 18 лет с диагнозом миелодиспластический синдром (позже трансформировавшийся в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)), рефрактерная анемия с избытком бластов. За 4 мес. до ТФМ пациенту проведена гаплоидентичная ТГСК. Состояние пациента тяжелое, обусловлено развитием РТПХ с поражением ЖКТ, кожи и печени. Пациенту предложено пройти курс ТФМ.

Реципиент 2. Пациентка 17 лет с диагнозом ОМЛ, получавшая протокольную полихимиотерапию. Состояние тяжелое, обусловленное основным заболеванием, сопутствующим геморроем, компенсированное. Болевой синдром пациентку не беспокоил. Диурез сохранен, дефекация безболезненная, однако часто поступали жалобы на запор. Геморрагический синдром не выражен. Пациентка являлась носителем полирезистентной внутрибольничной микробиоты, по поводу чего назначена ТФМ.

Информация о производителях, дозировке и форме приема лекарственных препаратов приведена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Схема приема лекарственных препаратов реципиентами фекальной микробиоты

Table 1. Treatment scheme for recipients of fecal microbiota

Пациент	Препарат	Производитель	Дозировка	Начало приема относительно ФБТ	Окончание приема относительно ФБТ
Реципиент 1	Ко-тримоксазол р.о.	Борисовский завод медицинских препаратов, РБ	720 мг × 2 р/сут	-23	31
	Вориконазол р.о.	Белмедпрепараты, РБ	250 мг × 2 р/сут	-23	31
	Омепразол в/в		20 мг × 2 р/сут	-23	31
	Урсокапс р.о.	Минскинтеркапс УП, РБ	500 мг/сут	-23	31
	Гидрокортизон в/в	Фармак, Украина	10 мг/сут	-23	-1
	Гептрал в/в	Эбботт, Германия	500 мг × 2р/сут	-23	31
	Меропенем в/в	ТрайплФарм, Беларусь	1,5 г × 3 р/сут	-23	-6
				4	14
	Ганцикловир в/в	Белмедпрепараты, РБ	250 мг × 2 р/сут	-23	21
	Октреотид в/в	Sun Pharma, Индия	500 мкг/сут	-23	-17
			1000 мкг/сут	-16	-
				19	31
			1200 мкг/сут	-15	0
			12	18	
			1400 мкг/сут	9	11
	Октагам в/в	Octapharma, Австрия	20–25 г	-23; -20; -16; -15; -13; -12; -11; 9; 18; 20	
Месакол р.о.	Борисовский завод медицинских препаратов, РБ	400 мг/сут	-23	5	
			9	11	
Джакави р.о.	Новартис Фарма, Швейцария	30 мг/сут	-20	-16	
		20 мг/сут	-15	0	
Тейкопланин в/в	ТрайплФарм, Беларусь	400 мг/сут	-17	-10	
			5	17	

Окончание табл. 1

Пациент	Препарат	Производитель	Дозировка	Начало приема относительно ФБТ	Окончание приема относительно ФБТ	
	Медрол в/в	United Biotech pvt. Limited, Индия	90 мг/сут	-23	-18	
			225 мг/сут	-17	-13	
			180 мг/сут	-12	-8	
			150 мг/сут	-7	-3	
			105 мг/сут	-2	2	
			85 мг/сут	3	8	
			75 мг/сут	9	12	
			55 мг/сут	13	17	
			45 мг/сут	18	20	
			30 мг/сут	21	23	
			25 мг/сут	24	31	
	Граноцит в/в	Sanoft, Франция	526 мкг/сут	-10	22	
	Метоклопрамид в/в	Борисовский завод медицинских препаратов, РБ	1,5 мл × 3 р/сут	-1	0	
	Левифлоксацин в/в	Белмедпрепараты, РБ	500 мг × 2 р/сут	5	22	
	Колистин в/в	ТрайплФарм, РБ	6 млн Ед/сут	5	12	
	Цефепим в/в	Белмедпрепараты, РБ	2 г × 2 р/сут	15	26	
Реципиент 2	Меропенем в/в	Белмедпрепараты, РБ	1,5 г × 3 р/сут	-18	-10	
				29	37	
	Вориконазол р.о.		250 мг × 2 р/сут	-18	37	
	Колистин в/в	ТрайплФарм, РБ	6 млн Ед/сут	-18	-10	
				29	37	
	Амикацин в/в	Ферейн, РБ	850 мг/сут	-18	-16	
	Тейкопланин в/в	ТрайплФарм, Беларусь	400 мг/сут	-18	-11	
	Лактулоза р.о.	Фармтехнология, РБ	по 1 ст. л. × 3 р/сут	-18	-8	
	Ко-тримоксазол р.о.	Борисовский завод медицинских препаратов, РБ	480 мг × 2 р/сут 3 р/нед	-18	37	
	Регулон р.о.	Гедеон Рихтер, Венгрия	1 таб/сут	-18	37	
	Омепразол р.о.	Борисовский завод медицинских препаратов, РБ	20–40 мг/сут	-2	14	
	Метоклопрамид в/в		5 мг × 2 р/сут	-2	0	
	Левифлоксацин р.о.		500 мг/сут	8	25	
	Аллопуринол р.о.	Борщаговский ХФЗ, Украина	400 мг/сут	11	19	
	Форжект р.о.	Академфарм, РБ	20 г/сут	15	20	
	Метотрексат э/л	Белмедпрепараты, РБ	12 мг/сут	11	-	
	Цитозар э/л		30 мг/сут	11	-	
	Преднизолон э/л			10 мг/сут	11	-
				80 мг/сут	12	16
	Лейкоцим в/в		300 мкг	30	36	
	Флударабел р.о.	ГНУ ИБОХ НАН Беларуси, РБ	41 мг	12	16	
	Цитарабин в/в	Белмедпрепараты, РБ	1370 мг	12	16	
	Идарубицин в/в	Германия	10,9 мг	13	15	
	Ронколейкин п/к	Ботех, РФ	1 млн 370 тыс ед. через день	18	28	
	Цефепим в/в	Борисовский завод медицинских препаратов, РБ	2 г × 3 р/сут	19	28	
	Урсокапс р.о.	Минскинтеркапс, РБ	750 мг/сут	20	37	
	Бактериофаг синегнойной палочки р.о.	АО «НПО Микроген», Россия	20 мл × 3 р/сут	16	30	
Линезолид	Белмедпрепараты, РБ	600 мг × 2 р/сут	29	37		

Скрининг донора. Скрининг потенциальных доноров биологического материала для ТФМ проводили среди здоровых людей ($n = 31$), кишечная микробиота которых была описана нами ранее [21]. В качестве донора выбран мужчина 26 лет, не являющийся родственником реципиентов. Обследование донора включало комплекс клинических исследований, а также анализ α -разнообразия и преобладающих таксонов микроорганизмов в составе кишечной микробиоты с помощью секвенирования фрагментов гена *16S* рРНК.

Подготовка капсул, содержащих фекальный материал. Забор кала в зип-пакеты объемом 1 л осуществлялся на базе РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. К калу добавляли 100 %-ный стерильный пищевой глицерин до конечной концентрации 20 % (в массовом соотношении). Образец гомогенизировали путем перемешивания. С использованием стерильного физиологического раствора образец доводили до консистенции, позволяющей без затруднений выдавливать содержимое в капсулы через отверстие диаметром примерно 2 мм (отверстие проделывали путем отрезания уголка зип-пакета с помощью стерильного скальпеля). Конечное содержание глицерина в смеси составляло не менее 15 %. Для целевой доставки фекального материала им заполняли кислотоустойчивые капсулы DRcaps № 1 (Lonza), которые растворяются в кишечнике. Для придания большей стабильности кислотоустойчивые капсулы дополнительно помещали в твердые желатиновые капсулы Coni-snap №0 (Lonza). Наполненные капсулы хранили в стерильных полипропиленовых контейнерах при -80°C .

Для косвенной проверки сохранения жизнеспособных микроорганизмов в капсулах при -80°C использовали селективные среды, пригодные для роста культивируемых представителей кишечной микробиоты: тиогликолевую среду (1508, CONDA Pronadisa), агар для клостридий усиленный (1104, CONDA Pronadisa), Колумбийский агар (1087, CONDA Pronadisa). Серийные разведения фекального материала, изъятых из капсул, готовили в пептонной воде (5160, Pronadisa). Микроорганизмы культивировали в анаэробных условиях (анаэроустат и газогенерирующие пакеты AnaerocultA, Merck Millipore) при 37°C в течение 7 дней. Выживаемость культивируемых представителей микробиоты определяли как среднее значение четырех высевов из одной биологической повторности.

Протокол проведения ТФМ. За 1 день до ТФМ реципиенту 1 проводили очистительную клизму, реципиенту 2 назначали слабительное (лактозу). Пациенты принимали капсулы, запивая небольшим количеством воды. Перед приемом капсулы выдерживали 20 мин при комнатной температуре. Курсовая доза фекального трансплантата составила 30 капсул перорально (около 15 мл биоматериала), по 10 капсул в течение 3 дней независимо от приема пищи.

Сбор образцов биоматериала для анализа таксономического состава кишечной микробиоты. Образцы кала реципиентов собирали в день -3 до ТФМ, в последний день приема капсул (0), в дни $+3$, $+7$, $+14$, $+30$ после ТФМ. Образцы немедленно замораживали при -20°C и хранили при -80°C .

Секвенирование ДНК и биоинформатическая обработка данных. Выделение метагеномной ДНК из образцов кала осуществляли с помощью набора NucleoSpin DNA Soil (740780, Macherey-Nagel) [22]. Подготовку библиотек для секвенирования проводили в соответствии с руководством «16S Metagenomic Sequencing Library Preparation» (Illumina), используя комплект реактивов MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (MS-102-3003, Illumina). Удаление последовательностей праймеров и объединение прочтений проводили с помощью скрипта preprocess16S (github.com/masikol/preprocess16S). Последующую обработку данных осуществляли с помощью среды программирования R при помощи конвейера dada2 (benjjneb.github.io/dada2). При таксономической классификации в качестве референса использовали тренировочный набор данных на основе базы данных Silva SSU NR99 (версия 138), форматированный для применения в dada2. Удаление предположительно контаминирующих последовательностей осуществляли с помощью библиотеки decontam (benjjneb.github.io/decontam). Для вычисления и визуализации обратного индекса Симпсона [23] использовали возможности библиотеки phyloseq (joe711.github.io/phyloseq).

Результаты и их обсуждение. В данном исследовании впервые в Республике Беларусь проведена трансплантация фекальной микробиоты двум пациентам с онкогематологическими заболеваниями с целью коррекции состава кишечного микробиоценоза.

Характеристика донора и реципиентов фекальной микробиоты. *Донор.* Донор фекального материала был клинически здоров и не имел в анамнезе хронических заболеваний. У него отмечалось высокое разнообразие кишечной микробиоты: обратный индекс Симпсона, позволяющий оценить степень доминирования одного или нескольких таксонов в микробном сообществе, составлял 25,9, что соответствует медианному значению данного индекса в группе здоровых лиц, обследованных ранее [21]. В составе кишечного микробиома донора преобладали представители семейств *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Bacteroidaceae*, фрагменты ДНК которых в совокупности составляли более 80 % прочтений, полученных путем секвенирования.

Реципиент 1. За 3 дня до ТФМ (день +128 после ТГСК) состояние пациента оставалось тяжелым, без видимой отрицательной динамики. Ведущий патологический синдром – гастроэнтероколит. Пациент жаловался на сохраняющийся жидкий стул, слабость, вялость, сонливость, отечность конечностей и лица. Живот пациента вздут, мягкий, при глубокой пальпации безболезненный во всех отделах. Перистальтика ЖКТ удовлетворительная. Тошноты, рвоты не наблюдалось. Диурез без стимуляции недостаточный. Объем стула в течение 3 сут до ТФМ составлял от 1,65 до 3,95 л. Псевдомембранозный колит исключен по результатам культуральных исследований и отсутствию токсина *C. difficile*. Состав микробиоты пациента до ТФМ характеризовался крайне низким таксономическим разнообразием (обратный индекс Симпсона – 1,2). Более 98 % прочтений приходилось на ДНК представителей сем. *Enterococcaceae* (в частности, *Enterococcus faecium*), а кроме того, присутствовали представители *Streptococcaceae* (0,6 %), *Lactobacillaceae* (0,3 %), *Staphylococcaceae* (0,2 %, вид *Staphylococcus haemolyticus*) и ряд других семейств (относительная численность <0,1 % прочтений).

Реципиент 2. Состояние до ТФМ тяжелое, обусловленное основным заболеванием (ОМЛ), сопутствующим геморроем, компенсированное. До ТФМ в отделяемом из верхних дыхательных путей, ротовой полости, повреждений кожи и мягких тканей (область геморроидальных узлов) с помощью классических микробиологических методов у пациента выявлены бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. Из повреждений кожи и мягких тканей выделены *E. faecium* и *Staphylococcus epidermidis*. В кишечной микробиоте пациента преобладали представители сем. *Lachnospiraceae* (40,1 % прочтений), их доля была близка к таковой в микробиоте донора. Представленность *Ruminococcaceae* также была схожа с таковой у донора, однако доля условно-патогенных микроорганизмов была повышена. Так, на представителей сем. *Peptostreptococcaceae* приходилось 9,4 % секвенированных фрагментов ДНК, на представителей *Enterococcaceae* и *Streptococcaceae* – 7,2 и 6,9 % соответственно, в то время как у здоровых людей доля данных семейств в совокупности не превышала 3,5 %. Кроме того, доля *Prevotellaceae* и *Bacteroidaceae* была значительно ниже, чем в микробиоте донора. Обратный индекс Симпсона до ТФМ составлял 31,3, что выше медианного значения данного индекса у здоровых людей (25,1) [22] и достаточно близко к значению данного индекса у донора (25,9).

Таким образом, до ТФМ состав микробиоты реципиента 1 значительно отличался от состава микробиоты донора, в то время как микробиоценоз кишечника реципиента 2 по наиболее представленным таксонам микроорганизмов и уровню биоразнообразия был схож с донорским.

Характеристика капсул с фекальным материалом. Каждая капсула для ТФМ содержала 0,5 мл фекального материала донора, смешанного с пищевым глицерином (конечная концентрация 15 %). Микробиологический анализ культивируемых представителей кишечной микробиоты донора, присутствующих в капсулах, подтвердил сохранность их жизнеспособности и метаболической активности в течение не менее 1 года при хранении при –80 °С (табл. 2). При этом следует отметить, что количество жизнеспособных бактерий за этот период снизилось на 1–3 порядка.

В настоящее время не выявлено достоверных различий в эффективности процедуры ТФМ при введении свежего и хранившегося в замороженном виде биологического материала донора [16, 24]. Результаты наших исследований косвенно свидетельствуют о том, что длительное хранение фекального трансплантата может приводить к снижению качественного и количественного состава содержащихся в нем микроорганизмов, и подтверждают существующие рекомендации об использовании донорского материала в течение 1 года с момента его подготовки [16, 19].

Т а б л и ц а 2. Выживаемость культивируемых представителей микробиоты донора при хранении капсул с фекальным материалом (-80 °С)

Table 2. Survival capacity of cultured bacteria in fecal capsules during the storage period (-80 °C)

Высев на питательные среды	Кол-во жизнеспособных клеток бактерий в фекальном материале, КОЕ/г		
	Тиогликолевая среда	Агар для клостридий усиленный	Колумбийский агар
В день закрытия капсул	5,1·10 ⁷	2,9·10 ⁹	3,1·10 ⁹
Через 1 мес. после закрытия капсул	6,2·10 ⁷	7,2·10 ⁷	1,0·10 ⁸
Через 1 год после закрытия капсул	3,6·10 ⁶	2,7·10 ⁷	7,0·10 ⁶

Динамика микробиоты пациентов после ТФМ. Реципиент 1. В последний день приема капсул наблюдалось снижение доли *Enterococcaceae* с 98,8 % прочтений до 0,2 %, возрастание относительной численности *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*, *Bacteroidaceae* и *Lachnospiraceae*, характерных для микробиоты здоровых людей (рис. 1). Общее микробное разнообразие, оцениваемое с помощью обратного индекса Симпсона, возросло более чем в 2 раза. В первые дни после ТФМ отмечалась положительная динамика функционирования ЖКТ: уменьшение объема стула и сокращение количества дефекаций, к последнему дню приема капсул наблюдалась нормализация перистальтики кишечника (табл. 3). Из побочных эффектов, вызванных приемом капсул, отмечались резь и боль в животе, вздутие живота, на которые достаточно часто жалуются реципиенты фекальной микробиоты [4]. Температура тела до ТФМ и во время процедуры была в пределах нормы. Таким образом, у реципиента 1 наблюдались временные изменения микробиоты и временные клинические эффекты, характерные для первой недели после ТФМ [14].

Однако к вечеру дня +3 у пациента зафиксировано повышение температуры тела с ознобом, болезненность в области почек, выявлены инфильтративные изменения в легких. Тяжесть состояния

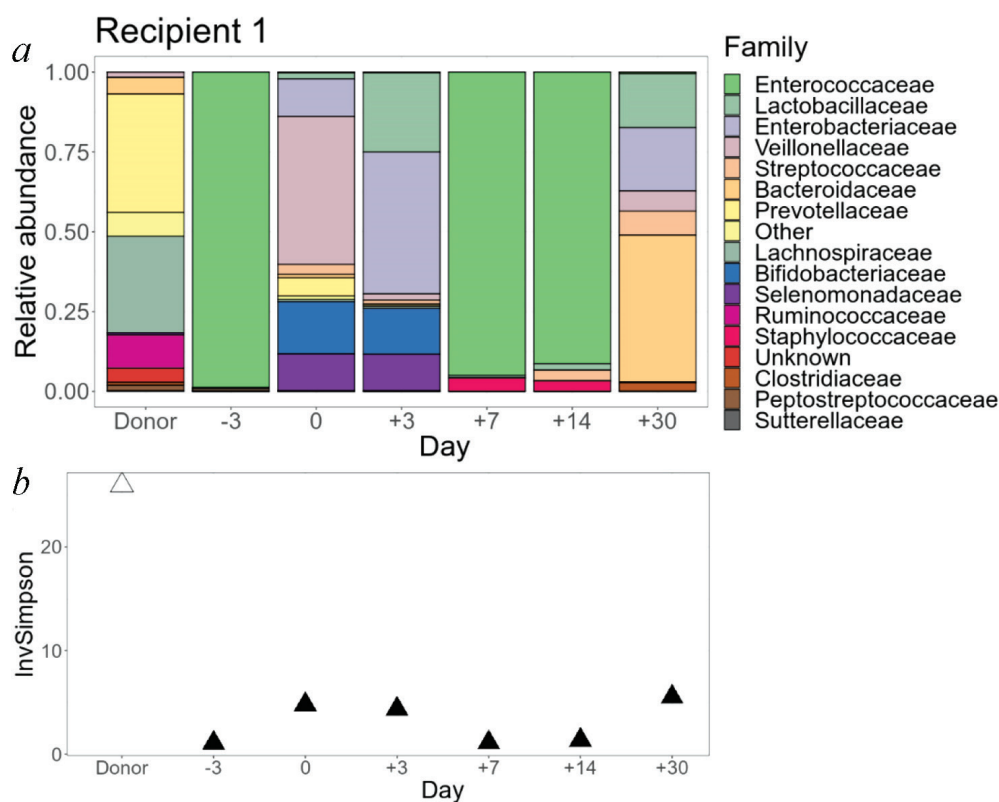


Рис. 1. Динамика таксономического состава кишечной микробиоты (a) и значений обратного индекса Симпсона (b) реципиента 1 после ТФМ

Fig. 1. Changes in taxonomic structure of gut microbiota (a) and in Inverse Simpson index (b) in recipient 1 after FMT

пациента обусловлена синдромом системного воспалительного ответа, РТПХ. Лихорадка с появлением дыхательной недостаточности, воспаление легких и впадение пациента в состояние цитопении объясняется тем, что до ТФМ пациент получал меропенем, который, по-видимому, сдерживал развитие пневмонии. Отмена антибиотикотерапии перед трансплантацией фекальной микробиоты способствовала интенсификации инфекционного процесса. В день +3 в составе микробиоты реципиента практически не детектировались таксоны, характерные для микробиоты донора, возросла доля *Bacteroidaceae* и *Lactobacillaceae*. Клиническая картина в день +5 тяжелая: состояние усугубилось за счет развития дыхательной недостаточности. Для лечения инфекционных осложнений пациенту назначена антибактериальная терапия, которая была редуцирована лишь после дня +14 (см. рис. 1). В связи с этим в дни +7 и +14 после ТФМ отмечалось снижение разнообразия микробиоты и приближение таксономического состава к наблюдавшемуся в день –3: *Enterococcaceae* составляли 95 % прочтений, на *Streptococcaceae* приходилось 4 %, на *Lactobacillaceae* и *Staphylococcaceae* (преимущественно *Staphylococcus caprae* и *S. haemolyticus*) – менее 1 %. Однако уже в день +30 в кишечной микробиоте реципиента практически отсутствовали представители *Enterococcaceae*, что может рассматриваться как положительный сдвиг. Доля сем. *Bacteroidaceae* составляла 46 %, *Lactobacillaceae* – 17, *Enterobacteriaceae* – 20, *Veillonellaceae* – 6, *Clostridiaceae* (преимущественно *Clostridium sporogenes*) – 3 %.

Таким образом, несмотря на временный клинический эффект и позитивные изменения в составе кишечного микробиоценоза в первые дни после ТФМ, за период наблюдения стабилизации кишечной микробиоты и приживления донорской микробиоты у реципиента 1 не произошло.

Т а б л и ц а 3. Динамика клинической картины реципиента 1

T a b l e 3. Dynamics of the clinical picture of recipient 1

Параметр \ День	–3			–2			–1			ТФМ (день 0)			+1	+2	+3	+4	+5				
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
Число дефекаций	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8	6	4	5	2	–	–	–	–	1 (с кровью)		
Объем стула, л	2,2	1,7	4,0	2,6	1,8	1,2	1,7	1,7	2,3	1,4	–	–	–	–	–	–	–	–	–		
Перистальтика ЖКТ	Удовлетворительная; тошноты, рвоты нет						Нормальная; тошноты, рвоты нет						Вялая; тошноты, рвоты нет								
Живот	Вздут, мягкий, безболезненный при глубокой пальпации во всех отделах						Увеличен в объеме, вздут, напряжен, болезненный при пальпации во всех отделах; перитонеальные симптомы сомнительные			Более вздут, мягкий, безболезненный при глубокой пальпации во всех отделах			Менее вздут, мягкий, безболезненный при глубокой пальпации во всех отделах			Вздут, мягкий, безболезненный при глубокой пальпации во всех отделах					
С-реактивный белок	–	–	0,03	–	0,04	0,33	–	–	–	8,95	12,00	–	–	–	–	–	–	–	–		
Лейкоциты, тыс/л	1,5	1,4	0,9	0,8	0,7	0,5	0,7	1,1	1,0	0,3	0,5	–	–	–	–	–	–	–	–		
Тромбоциты, тыс/л	36	28	12	9	11	6	5	12	10	6	5	–	–	–	–	–	–	–	–		
Гемоглобин, г/л	76	73	80	74	75	88	85	87	81	73	63	–	–	–	–	–	–	–	–		
Состояние	Тяжелое, без видимой отрицательной динамики						Тяжелое, вечером жалобы на боли в животе, резкое вздутие живота, бурление в животе			Тяжелое, жалобы на проявления кишечного синдрома			Тяжелое, без отрицательной динамики; жалобы на периодическую боль в животе			Тяжелое, с отрицательной динамикой за счет появления фебрильной нейтропении			Очень тяжелое, с отрицательной динамикой за счет развития дыхательной недостаточности		

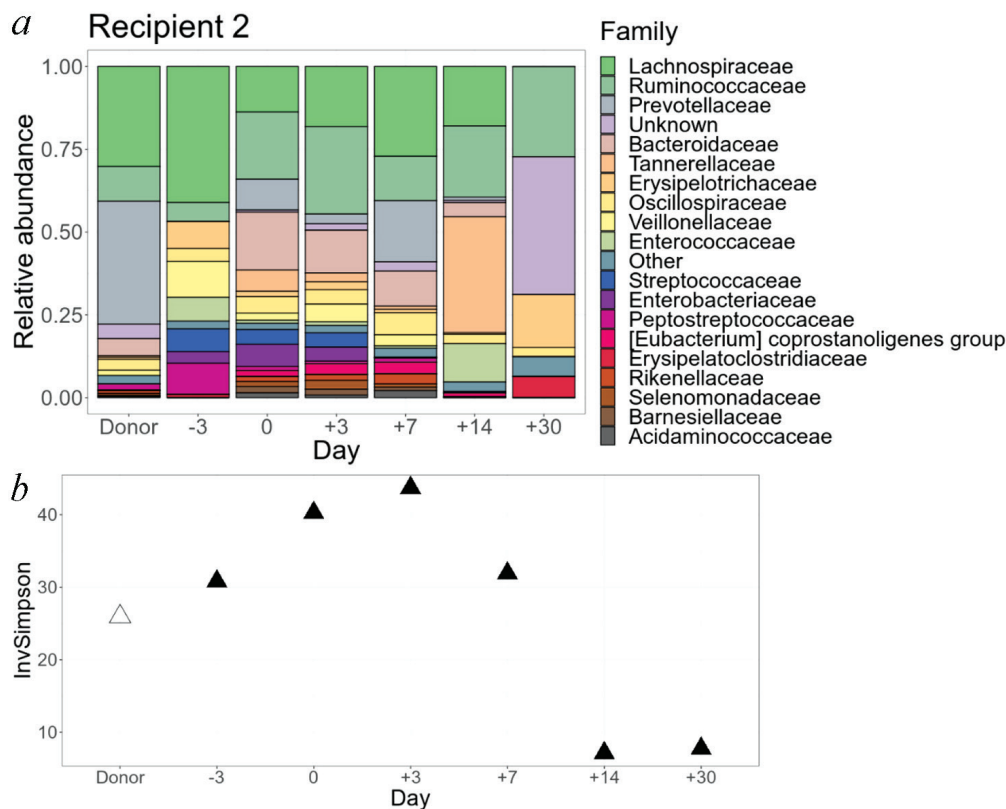


Рис. 2. Динамика таксономического состава кишечной микробиоты (a) и значений обратного индекса Симпсона реципиента 2 (b) после ТФМ

Fig. 2. Changes in taxonomic structure of gut microbiota (a) and Inverse Simpson index (b) in recipient 2 after FMT

Реципиент 2. В последний день приема капсул (день 0) в микробиоте реципиента 2 детектировались характерные для микробиоты донора таксоны микроорганизмов, присутствовавшие у реципиента до ТФМ в малых количествах (семейства *Prevotellaceae* и *Bacteroidaceae*). Возросла доля представителей сем. *Ruminococcaceae*. Происходило снижение доли семейств *Streptococcaceae*, *Peptostreptococcaceae* и *Enterococcaceae* (рис. 2). В области ануса сформировался геморроидальный узел без признаков воспаления. Во 2-й и 3-й дни приема капсул у пациента отмечались боли в животе, в связи с чем, учитывая предыдущий опыт ТФМ, был назначен метоклопрамид (табл. 4). Вздутия живота, диспепсических расстройств не наблюдалось. Температура тела до ТФМ и во время процедуры была в пределах нормы. Учитывая отсутствие роста *P. aeruginosa* в последних трех посевах из кала, было решено перевести пациента из инфекционного в онкогематологическое отделение для дальнейшего лечения. Рекомендовано начать полихимиотерапию через 11 дней после завершения ТФМ, продолжить местную терапию геморроя, наблюдение хирурга. Наибольшее таксономическое разнообразие микробиоты реципиента 2 отмечено в день +3, обратный индекс Симпсона составлял 43,5. В дни +3 и +7 доля микроорганизмов, характерных для донора, значительно не изменялась. Таким образом, этап первичных клинических эффектов достиг стадии приживания микробиоты (обычно наблюдаемый в дни 8–30 после ТФМ) [11]. В день +14 отмечено 10-кратное увеличение доли сем. *Enterococcaceae* на фоне резкого снижения общего разнообразия микробиоты. Развитие дисбиоза к дню +14 связано с возобновлением химиотерапии, после чего развился цитопенический синдром с инфекционными осложнениями: обострение хронического парапроктита, развитие целлюлита промежности, вызванного *P. aeruginosa*, двусторонняя полисегментарная пневмония. В бактериальных посевах из поврежденных кожи и мягких тканей вновь детектировались *E. faecium*, *P. aeruginosa* и *S. haemolyticus*. В связи с развитием инфекционных осложнений пациенту назначена антибактериальная терапия. На день +30 микробное разнообразие незначительно отличалось от наблюдаемого в день +14, представители *Prevotellaceae* занимали лишь 0,1 % прочтений.

Т а б л и ц а 4. Динамика клинической картины реципиента 2

T a b l e 4. Dynamics of the clinical picture of recipient 2

Параметр \ День	-4	-1	ТФМ (день 0)			+1	+3	+11	+14
			1	2	3				
Дефекация	Безболезненная						Умеренная болезненность		
Перистальтика ЖКТ	Нормальная; тошноты, рвоты нет						Диспепсические расстройства, связанные с началом химиотерапии		
Живот	Мягкий, безболезненный при глубокой пальпации во всех отделах			Мягкий, несколько болезненный в области гипогастрия, глубокой пальпации доступен			Мягкий, безболезненный при глубокой пальпации во всех отделах		
С-реактивный белок	–	1,4	–	1,9	1,6	1,6		1,7	0,4
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,5	2,5	–	2,1	2,2	2,5	1,7	2,2	0,7
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	61	34	–	29	29	33	30	32	41
Гемоглобин, г/л	72	81	–	78	78	92	78	85	80
Состояние	Тяжелое, компенсированное (обусловленное основным заболеванием)			Тяжелое, компенсированное; жалобы на боли в животе		Тяжелое, компенсированное; жалобы на периодические боли в животе		Тяжелое, компенсированное	

Таким образом, у реципиента 2 после ТФМ наблюдалось заселение кишечника микробиотой донора со стабилизацией состава кишечного микробиоценоза в течение первой недели, а на уровне клинических эффектов отмечалось снижение количества полирезистентных патогенных микроорганизмов, ассоциированных с развитием инфекционных осложнений. Однако после возобновления химиотерапии и антибиотикотерапии эффект ТФМ был утерян.

Заключение. Результаты данного исследования подтверждают, что ТФМ может рассматриваться как эффективный способ коррекции нарушений кишечного микробиоценоза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В случае реципиента 1 отмечена временная положительная динамика состава кишечной микробиоты и функционирования ЖКТ. У реципиента 2 наблюдалось заселение кишечника микробиотой донора со стабилизацией состава кишечного микробиоценоза, а также снижение количества полирезистентных патогенных микроорганизмов, ассоциированных с развитием инфекционных осложнений. Однако, несмотря на наличие первичного клинического ответа, эффект ТФМ у обоих пациентов сохранить на длительный период не удалось в связи с возобновлением химиотерапии и антибиотикотерапии. В настоящее время получены многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие, что прием антибиотиков до и в первые несколько недель после ТФМ является одной из основных причин «неприжизнения» микроорганизмов, вводимых с фекальным материалом донора [24, 25]. Повышение эффективности трансплантации фекальной микробиоты может быть связано как с усовершенствованием самой процедуры (продолжительность курса, объем и повторность введения фекального материала и др.), так и с модификацией протоколов лечения основного заболевания в наиболее уязвимый период после ТФМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственной программы «Наукоёмкие технологии и техника» на 2016–2020 годы, подпрограммы «Инновационные биотехнологии – 2020» (мероприятие 67¹).

Acknowledgements. This work was supported by the government program “Science-Intensive Technologies and Equipment” for 2016–2020, subprogram “Innovative Biotechnologies-2020” (project No. 67¹).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis / B. Eiseman [et al.] // *Surgery*. – 1958. – Vol. 44, N 5. – P. 854–859.
2. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection / L. J. Brandt [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, N 7. – P. 1079–1087. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.60>
3. Leffler, D. A. *Clostridium difficile* infection / D. A. Leffler, J. T. Lamont // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 16. – P. 1539–1548. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772>
4. Балабанцева, А. П. Трансплантация фекальной микробиоты как эффективный метод лечения кишечной патологии, некоторых метаболических и аутоиммунных заболеваний / А. П. Балабанцева, С. М. Ткач, И. Л. Клярская // *Крым. терапевт. журн.* – 2016. – № 1. – С. 12–21.
5. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* / E. van Nood [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, N 5. – P. 407–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal205037>
6. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut / K. Kaki-hana [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, N 16. – P. 2083–2088. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-717652>
7. Intestinal microbiota-related effects on graft-versus-host disease / Y. Shono [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2015. – Vol. 101, N 5. – P. 428–437. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1781-5>
8. Leszczyszyn, J. J. Intestinal microbiota transplant – current state of knowledge / J. J. Leszczyszyn, M. Radomski, A. M. Leszczyszyn // *Rheumatology*. – 2016. – Vol. 54, N 1. – P. 24–28. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.58758>
9. Афанасьев, Б. В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы / Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская, И. С. Моисеев // *Рос. журн. дет. гематологии и онкологии*. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 28–42.
10. Первый опыт терапии полирезистентных инфекционных осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile* и *Klebsiella pneumoniae*, методом трансплантации фекальной микробиоты у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / О. В. Голощапов [и др.] // *Инфекц. болезни*. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 65–74.
11. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность / О. В. Голощапов [и др.] // *Терапевт. архив*. – 2020. – Т. 92, № 7. – С. 43–54.
12. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria / G. Battipaglia [et al.] // *Haematologica, Supplement*. – 2019. – Vol. 104, N 8. – P. 1682–1688. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198549>
13. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection / E. Montassier [et al.] // *Genome Medicine*. – 2016. – Vol. 8, N 1. – Art. 49. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0301-4>
14. Methods for improving human gut microbiome data by reducing variability through sample processing and storage of stool / M. A. Gorzelak [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, N 8. – P. e0134802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134802>
15. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice / G. Cammarota [et al.] // *Gut*. – 2019. – Vol. 68, N 12. – P. 2111–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319548>
16. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала / А. А. Якупова [и др.] // *Терапевт. архив*. – 2021. – Т. 93, № 2. – С. 215–221.
17. Strain tracking reveals the determinants of bacterial engraftment in the human gut following fecal microbiota transplantation / C. S. Smillie [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2018. – Vol. 23, N 2. – P. 229–240.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.003>
18. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection / I. Youngster [et al.] // *BMC Medicine*. – 2016. – Vol. 14, N 1. – Art. 134. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0680-9>
19. OpenBiome. OpenBiome Quality Metrics. 2019. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://static1.squarespace.com/static/50e0c29ae4b0a05702af7e6a/t/5cc2477b36a72a000152b793/1556236156464/Quality+Metrics.pdf>. – Date of access: 23.06.2022.
20. A two-week fecal microbiota transplantation course in pediatric patients with inflammatory bowel disease / K. Karolewska-Bochenek [et al.] // *Clin. Investigation* / ed. M. Pokorski. – Cham, 2017. – P. 81–87.
21. Gut microbiome of healthy people and patients with hematological malignancies in Belarus / K. V. Akhremchuk [et al.] // *Microbiol. Indep. Res. J. (MIR Journal)*. – 2022. – Vol. 9, N 1. – P. 18–30. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2022-9-1-18-30>
22. Сравнительная характеристика методов выделения метагеномной ДНК для изучения микробиоты кишечника / Е. В. Охремчук [и др.] // *Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты* : сб. науч. тр. / гл. ред. Э. И. Коломиец. – Минск, 2020. – Т. 12. – С. 339–354.
23. Simpson, E. H. Measurement of diversity / E. H. Simpson // *Nature*. – 1949. – Vol. 163, N 4148. – P. 688–688.
25. Donor stool processing time: the effect on the intestinal microbiome and clinical outcomes of fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection / S. Budree [et al.]. – *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, N 5. – P. S1006. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(17\)33415-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)33415-7)
26. Effect of antibiotic pretreatment on bacterial engraftment after Fecal Microbiota Transplant (FMT) in IBS-D / P. Singh [et al.] // *Gut Microbes*. – 2022. – Vol. 14, N 1. – Art. 2020067. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2020067>

References

1. Eiseman B., Silen W., Bascom G.S., Kauvar A. J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 1958, vol. 44, no. 5, pp. 854–859.
2. Brandt L. J., Aroniadis O. C., Mellow M., Kanatzar A., Kelly C., Park T., Stollman N., Rohlke F., Surawicz Ch. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *American Journal of Gastroenterology*, 2012, vol. 107, no. 7, pp. 1079–1087. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.60>
3. Leffler D. A., Lamont J. T. *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 372, no. 16, pp. 1539–1548. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772>
4. Balabantseva A. P., Tkach S. M., Klyaritskaya I. L. Faecal microbiota transplantation as an effective method of treatment of enteropathy and some metabolic and autoimmune conditions. *Krymskii terapevticheskii zhurnal* [Crimean journal of internal diseases], 2016, vol. 1, pp. 12–21 (in Russian).
5. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E. G., de Vos W. M. [et al.]. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 2013, vol. 368, no. 5, pp. 407–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal205037>
6. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W., Najima Yu., Kuwata G., Sasajima S. [et al.]. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*, 2016, vol. 128, no. 16, pp. 2083–2088. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-717652>
7. Shono Y., Docampo M. D., Peled J. U., Perobelli S. M., Jenq R. R. Intestinal microbiota-related effects on graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology*, 2015, vol. 101, no. 5, pp. 428–437. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1781-5>
8. Leszczyszyn J. J., Radomski M., Leszczyszyn A. M. Intestinal microbiota transplant – current state of knowledge. *Rheumatology*, 2016, vol. 54, no. 1, pp. 24–28. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.58758>
9. Afanas'ev B. V., Zubarovskaya L. S., Moiseev I. S. Allogenic transplantation of hematopoietic stem cells in children: present, problems, perspectives. *Rossiiskii zhurnal detskoj gematologii i onkologii* [Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology], 2015, vol. 2, no. 2, pp. 28–42 (in Russian).
10. Goloshchapov O. V., Kucher M. A., Suvorova M. A., Klement'eva R. V., Shcherbakov A. A., Shvetsov A. N., Moiseev I. S., Chukhlovina A. B., Afanas'ev B. V. First experience in the treatment of multidrug-resistant infectious complications associated with *Clostridium difficile* and *Klebsiella pneumoniae* using fecal microbiota transplantation in patients after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Infektsionnye bolezni* [Messenger of anesthesiology and resuscitation], 2019, vol. 16, no. 3, pp. 63–73 (in Russian).
11. Goloshchapov O. V., Chukhlovina A. B., Bakin E. A., Stanevich O. V., Klement'eva R. V., Shcherbakov A. A. [et al.]. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: methods, clinical effects, safety. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2020, vol. 92, no. 7, pp. 43–54 (in Russian).
12. Battipaglia G., Malard F., Rubio M. T., Ruggeri A., Mamez A. C., Brissot E. [et al.]. Fecal microbiota transplantation before or after allogenic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica*, 2019, vol. 104, no. 8, pp. 1682–1688. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198549>
13. Montassier E., Al-Ghalith G. A., Ward T., Corvec S., Gastinne T., Potel G., Moreau P., de la Cochetiere M. F., Batard E., Knights D. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection. *Genome Medicine*, 2016, vol. 8, no. 1, art. 49. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0301-4>
14. Gorzelak M. A., Gill S. K., Tasnim N., Ahmadi-Vand Z., Jay M., Gibson D. L. Methods for improving human gut microbiome data by reducing variability through sample processing and storage of stool. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 8, p. e0134802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134802>
15. Cammarota G., Ianiro G., Kelly C. R., Mullish B. H., Allegretti J. R., Kassam Z. [et al.]. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 2019, vol. 68, no. 12, pp. 2111–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319548>
16. Yakupova A. A., Abdulkhakov S. R., Safin A. G., Alieva I. M., Oslopova Yu. V., Abdulkhakov R. A. Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations). *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2021, vol. 93, no. 2, pp. 215–221 (in Russian).
17. 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, vol. 23, no. 2, pp. 229–240.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.003>
18. Youngster I., Mahabamunage J., Systrom H. K., Sauk J., Khalili H., Levin J., Kaplan J. L., Hohmann E. L. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Medicine*, 2016, vol. 14, no. 1, art. 134. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0680-9>
19. *OpenBiome. OpenBiome Quality Metrics. 2019*. Available at: <https://static1.squarespace.com/static/50e0c29ae4b0a05702af7e6a/t/5cc2477b36a72a000152b793/1556236156464/Quality+Metrics.pdf> (accessed 23.06.2022).
20. Karolewska-Bochenek K., Grzesiowski P., Banaszkiwicz A., Banaszkiwicz A., Gawronska A., Kotowska M., Dziekiewicz M., Albrecht P., Radzikowski A., Lazowska-Przeorek I. A two-week fecal microbiota transplantation course in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Investigation*. Cham, 2017, pp. 81–87.
21. Akhremchuk K. V., Skapavets K. Y., Akhremchuk A. E., Kirsanova N. P., Sidarenka A. V., Valentovich L. N. Gut microbiome of healthy people and patients with hematological malignancies in Belarus. *MIR Journal*, 2022, vol. 9, no. 1, pp. 18–30. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2022-9-1-18-30>

22. Okhremchuk E. V., Okhremchuk A. E., Buinitskaya S. V., Sidorenko A. V., Valentovich L. N. Comparative evaluation of metagenomic DNA extraction methods for analysis of gut microbiota. *Mikrobnnye biotekhnologii: fundamental'nye i prikladnye aspekty: sbornik nauchnykh trudov. Tom 12* [Microbial biotechnologies: fundamental and applied aspects: collection of scientific papers. Vol. 12]. Minsk, 2020, pp. 339–354 (in Russian).

23. Simpson E. H. Measurement of Diversity. *Nature*, 1949, vol. 163, no. 4148, pp. 688–688.

24. Budree S., Elliott R. J., Rao S., Njenga M., Ladha A., Allegretti J. R. [et al.]. Donor stool processing time: the effect on the intestinal microbiome and clinical outcomes of fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 2017, vol. 152, no. 5, p. S1006. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(17\)33415-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)33415-7)

25. Singh P., Alm E. J., Kelley J. M., Cheng V., Smith M., Kassam Z., Nee J., Iturrino J., Lembo A. Effect of antibiotic pretreatment on bacterial engraftment after Fecal Microbiota Transplant (FMT) in IBS-D. *Gut Microbes*, 2022, vol. 14, no. 1, art. 2020067. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2020067>

Информация об авторах

Охремчук Екатерина Владимировна – науч. сотрудник. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. акад. В. Ф. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: katerina_akhr@bio.bsu.by. <https://orcid.org/0000-0002-3195-6529>

Скоповец Екатерина Ярославовна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: skopovets@yandex.by. <https://orcid.org/0000-0002-4510-6760>

Охремчук Артур Эдуардович – науч. сотрудник. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. акад. В. Ф. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: akhremchuk@bio.bsu.by. <https://orcid.org/0000-0001-8602-4887>

Кирсанова Наталья Павловна – канд. мед. наук, врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: litvinko_natasha@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3193-4864>

Сидоренко Анастасия Вячеславовна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. акад. В. Ф. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: a_sidarenka@mbio.bas-net.by. <https://orcid.org/0000-0001-8447-9538>

Валентович Леонид Николаевич – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. акад. В. Ф. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: valentovich@mbio.bas-net.by <https://orcid.org/0000-0001-7329-743X>

Information about the authors

Katsiaryna U. Akhremchuk – Researcher. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: katerina_akhr@bio.bsu.by. <https://orcid.org/0000-0002-3195-6529>

Katsiaryna Y. Skapavets – Junior Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Boroqliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: skopovets@yandex.by. <https://orcid.org/0000-0002-4510-6760>

Artur E. Akhremchuk – Researcher. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: akhremchuk@bio.bsu.by. <https://orcid.org/0000-0001-8602-4887>

Natallia P. Kirsanova – Ph. D. (Med.), hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Boroqliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: litvinko_natasha@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3193-4864>

Anastasiya V. Sidarenka – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a_sidarenka@mbio.bas-net.by. <https://orcid.org/0000-0001-8447-9538>

Leonid N. Valentovich – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: valentovich@mbio.bas-net.by <https://orcid.org/0000-0001-7329-743X>