



<https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-4-314-321>
УДК 619:616.34-008.87-089.67



Использование процедуры трансплантации фекальной микробиоты в ветеринарии (обзор)

Г. Ю. Дробот, С. К. Шебеко, А. М. Ермаков

ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет» (ДГТУ), пл. Гагарина, д. 1, г. Ростов-на-Дону, 344000, Россия

РЕЗЮМЕ

Трансплантация фекальной микробиоты представляет собой процедуру, при которой фекалии здорового донора вводятся в кишечник реципиента для восстановления микробного баланса и укрепления иммунной защиты. Главным образом трансплантация фекальной микробиоты обеспечивает увеличение бактериального разнообразия и повышение численности полезных микроорганизмов, что позволяет стабилизировать и поддерживать здоровый микробиом, ингибирующий рост патогенов. В ветеринарии трансплантация фекальной микробиоты рассматривается как потенциальная альтернатива традиционным антибиотикам в условиях нарастающей антибиотикорезистентности. Несмотря на отсутствие единых протоколов, исследования показывают, что процедура трансплантации фекальной микробиоты в ветеринарии может применяться для широкого спектра задач: от профилактики заболеваний до иммуномодуляции. Данная обзорная статья посвящена аспектам применения трансплантации фекальной микробиоты на разных видах животных. Согласно анализу научной литературы, большинство работ по данной теме описывают использование трансплантации фекальной микробиоты в качестве терапевтического средства против такого распространенного патологического состояния в ветеринарии, как диарея. Также интересно, что методика успешно применялась для лечения atopического дерматита у собак и мониторинга возрастных изменений у рыб, что подтверждает универсальность данной процедуры. Есть исследования, в которых трансплантация фекальной микробиоты проявляет эффективность частично или не проявляет вовсе. Научные данные свидетельствуют о том, что результативность трансплантации фекальной микробиоты зависит от таких факторов, как способ введения фекального материала и выбор донора, причем первый аспект может по-разному влиять на эффективность терапии в зависимости от вида исследуемого животного. Влияние второго фактора на успешность проведения трансплантации наиболее полно изучено для телят. Необходимы дальнейшие исследования механизмов воздействия трансплантации фекальной микробиоты на разных животных и разработка стандартов, которые могли бы обеспечить широкое и безопасное применение методики в ветеринарии.

Ключевые слова: обзор, трансплантация фекальной микробиоты, микробиота, донор, реципиент

Благодарности: Обзор подготовлен в рамках реализации государственного задания «Молекулярные механизмы взаимодействия сообществ кишечных микроорганизмов *in vivo* и *in vitro* на базе автоматизированной системы имитации ЖКТ свиньи» (номер ЕГИСУ НИОКР FZNE-2024-0013).

Для цитирования: Дробот Г. Ю., Шебеко С. К., Ермаков А. М. Использование процедуры трансплантации фекальной микробиоты в ветеринарии (обзор). *Ветеринария сегодня*. 2024; 13 (4): 314–321. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-4-314-321>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Дробот Георгий Юрьевич, аспирант, преподаватель, лаборант кафедры биоинженерии ДГТУ, пл. Гагарина, 1, г. Ростов-на-Дону, 344000, Россия, georgijdrobot@yandex.ru

Using fecal microbiota transplantation for animal health (review)

Heorhii Yu. Drobot, Sergei K. Shebeko, Alexey M. Ermakov

Don State Technical University, 1 Gagarina sq., Rostov-on-Don 344000, Russia

ABSTRACT

Fecal microbiota transplantation is a procedure when fecal matter from a healthy donor is administered into the intestinal tract of a recipient in order to restore microbial balance and strengthen immune responses. Mainly, fecal microbiota transplantation increases bacterial diversity and facilitates a growth in beneficial microorganisms. Thus, the procedure makes it possible to stabilize and maintain a healthy gut microbiome that inhibits the pathogen growth. In veterinary medicine, fecal microbiota transplantation is considered as a potential alternative to traditional antibiotics amid rising antibiotic resistance. Despite the lack of commonly accepted procedures, studies show that the fecal microbiota transplantation for the purposes of veterinary medicine can be used for a wide range of tasks: starting from disease prevention to immunomodulation. This review is devoted to the use of fecal microbiota transplantation for different animal species. An analysis of scientific literature suggests that most researches into the topic describe the use of fecal microbiota transplantation as a method to treat diarrhea, which is a common disorder in animals. Interestingly, the technique has been successfully used to treat canine atop

dermatitis and monitor age-related changes in fish, thus, confirming the universal nature of this procedure. There are research projects when fecal microbiota transplantation demonstrated only partial effectiveness or no effectiveness at all. Scientific evidence suggests that the effectiveness of fecal microbiota transplantation depends on the delivery route and the donor, and the first factor may have a different impact on the therapy effectiveness depending on the animal species under study. The impact of the second factor on the success of transplantation has been most widely studied for calves. Further research is needed into effects of fecal microbiota transplantation on different animals and standards need to be developed to support large-scale and safe use of the technique for animals.

Keywords: review, fecal microbiota transplantation, microbiota, donor, recipient

Acknowledgements: The review was prepared within implementation of the government assignment "In vivo and in vitro molecular interaction of gut microbial communities observed in automatically controlled swine simulated digestion system" (number EGISU R&D FZNE-2024-0013).

For citation: Drobot H. Yu., Shebeko S. K., Ermakov A. M. Using fecal microbiota transplantation for animal health (review). *Veterinary Science Today*. 2024; 13 (4): 314–321. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-4-314-321>

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

For correspondence: Heorhii Yu. Drobot, Postgraduate Student, Lecturer, Laboratory Assistant, Department of Bioengineering, Don State Technical University, 1 Gagarina sq., Rostov-on-Don 344000, Russia, georgijdrobot@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Общезвестный факт, что микробиота кишечника играет фундаментальную роль в иммунной защите, впервые был описан M. Bohnhoff et al. в 1954 г. в исследовании, проведенном на мышах. Мыши, которых кормили стрептомицином, были гораздо более восприимчивы к экспериментально спровоцированным инфекциям, вызванным сальмонеллой, чем животные, которым не вводили антибиотики. Это наблюдение объясняется тем, что антибиотик делает мышью «уязвимой для внедрения загрязняющих микроорганизмов, подавляя или уничтожая некоторых из ее обычных обитателей» [1]. Сегодня ученые, в частности ветеринары, стоят перед новым вызовом антибиотикорезистентности микроорганизмов, поэтому продолжают поиски альтернативных путей терапии, которые могли бы заменить использование антимикробных препаратов. Одной из таких процедур может стать трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

Не существует общепринятого определения того, что такое ТФМ [2]. Методика ТФМ заключается во введении фекалий от здорового донора в кишечник больного реципиента с целью модуляции или замены кишечной микробиоты [3]. История ТФМ восходит к IV веку и получила высокую оценку начиная с 2013 г., когда управление по контролю за продуктами и лекарствами США одобрило ТФМ для лечения у людей рецидивирующей и рефрактерной инфекции, вызванной *Clostridium difficile* [4, 5].

В ветеринарии перенос содержимого желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в терапевтических целях использовался на протяжении веков, например у крупного рогатого скота (так называемая трансфунация рубца) [6]. Имеются сведения об использовании средства в виде срыгнутой жвачки для трансплантации микроорганизмов, которое длительное время применялось в Швеции для лечения несварения желудка в области рубца, и даже отмечалось благотворное влияние жвачки как «живого существа» [7]. Важным различием между ТФМ и трансфунацией является место сбора микробиоты из ЖКТ (то есть прямая кишка

и рубец); однако концептуально и функционально обе методики являются схожими [8]. В гастроэнтерологии мелких животных только недавно начали интенсивно применять процедуру ТФМ [8, 9].

Механизмы, лежащие в основе терапии с помощью ТФМ, до конца не изучены [8], но предполагается, что ТФМ может увеличивать бактериальное разнообразие, обеспечивать поступление бактериоцинов и бактериофагов, а также стимулировать метаболизм питательных веществ, включая первичную конверсию желчных кислот. Восстановление зубиоза может способствовать укреплению здорового и функционального кишечного барьера, а также иммунной системы [10]. В гуманной медицине применение ТФМ изучалось и продолжает изучаться при различных заболеваниях, таких как хронические энтеропатии (воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника), заболевания печени, ожирение, метаболический синдром и нервно-психические расстройства. Однако наиболее широко признанным использованием ТФМ является лечение рецидивирующей инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, резистентной к стандартной терапии [10, 11].

Тем не менее, несмотря на широкое изучение ТФМ, есть много вопросов, нуждающихся в разъяснении, по которым отсутствует общепринятое мнение. Например, конкретный механизм действия ТФМ не уникален, но может обладать различной эффективностью в зависимости от заболевания и вида животного [2]. Другим фундаментальным аспектом, по которому отсутствует единство мнений, является то, как следует рассматривать и юридически регулировать терапию, основанную на ТФМ. В зависимости от страны, ТФМ может рассматриваться, например, как биологический агент (США), лекарственный препарат (Великобритания) или как трансплантация клеток/тканей (Италия) [2]. Наконец, хотя эта процедура считается в целом безопасной, потенциальные краткосрочные и особенно средне- и долгосрочные риски, которые могут быть связаны с ТФМ, все еще нуждаются в тщательном изучении [2, 12, 13].

ОБЩАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТФМ

Основные цели ТФМ в ветеринарии – это уменьшение количества патогенов, восстановление здорового микробиома и в конечном итоге – улучшение общего состояния здоровья животных. Согласно исследованию М. С. Niederwerder, ключевой эффект ТФМ заключается в увеличении бактериального разнообразия и повышении численности полезных микроорганизмов, что позволяет стабилизировать и поддерживать здоровый микробиоценоз ЖКТ, ингибирующий рост патогенов [8].

Принято считать, что основными компонентами, обеспечивающими эффективность ТФМ, являются комменсальные бактерии в кале. Тем не менее другие компоненты фекалий, такие как вирусы, грибы, иммуноглобулины и бактериальные метаболиты, также играют важную роль при использовании ТФМ. При приготовлении фекалий важно максимально сохранить эти компоненты [14].

Трансплантация фекальной микробиоты включает несколько обязательных этапов.

1. Отбор донора, который должен быть здоровым, не иметь гастроэнтерологических или инфекционных заболеваний и длительное время не быть подверженным антибиотикотерапии (6 мес.). В исследовании Y. Hui et al. подчеркивается ключевая роль выбора донора для успешного исхода ТФМ, когда реципиенты только от определенного донора были излечены от некротического энтероколита и имели более высокое относительное количество лактобактерий [15]. Также в литературе особо отмечено ключевое значение тщательного обследования донора перед ТФМ для выявления патогенов в составе его фекалий [2, 3, 12, 16]. Обычно критерии отбора включают в себя сбор анамнеза животного, а также тестирование на широкий спектр возбудителей инфекционных заболеваний. В гуманной медицине часто используется модель универсального банка кала, что позволяет применять предварительно отобранные и замороженные препараты для ТФМ [2]. Такой подход способствует снижению затрат за счет масштабирования и повышению безопасности благодаря стандартизированным процедурам и мониторингу.

2. Подготовка фекального раствора: донорский материал обычно смешивается с физиологическим раствором или водой, иногда с добавлением глицерина, и фильтруется для удаления крупных частиц. Данный материал можно хранить в замороженном виде, однако в большинстве ветеринарных исследований отдаются предпочтение свежеприготовленным суспензиям, чтобы сохранить как можно большее разнообразие и количество микробиоты. Кроме того, некоторые препараты имеются в продаже либо для самостоятельного наполнения капсул и приема внутрь (в основном для человека), либо в виде микробиомных таблеток для мелких животных, которые могут содержать свежее или сублимированные препараты, полученные из кишечной микробиоты [9].

3. Выполнение процедуры путем введения суспензии, приготовленной на месте, с помощью клизмы [17, 18, 19], эндоскопии [20, 21], назогастрального зонда [3, 22, 23] или перорально [24, 25, 26, 27].

Процедура проведения ТФМ пока не имеет строго утвержденного протокола, что требует адаптации методик под конкретные случаи и условия.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТФМ В ВЕТЕРИНАРИИ

В настоящее время исследования ТФМ на людях более специфичны и тщательны, чем на животных, в частности на собаках. Тем не менее микробиота кишечника собак близка к человеческой [28]. Соответственно, бактерии, вирусы, бактериальные фрагменты, грибы, муцин, иммуноглобулин А (IgA) и бактериальные метаболиты могут быть важными компонентами ТФМ и у собак [14], как это было показано для ТФМ у людей [29].

В настоящее время выделяют три основные направления использования ТФМ у животных: терапевтическое, профилактическое и стимулирование патоген-специфического иммунитета [8].

Терапевтическое применение ТФМ необходимо, когда целью является лечение клинических признаков или устранение хронических заболеваний. Профилактику с помощью ТФМ целесообразно использовать для обеспечения полезных характеристик микробиома до начала воздействия патогенов на организм, что может стать частью профилактической медицины. Наконец, ТФМ может использоваться в качестве иммуностимулирующего средства, аналогичного вакцинации, когда трансплантационный материал стимулирует патоген-специфический иммунитет с целью усиления переноса иммуноглобулинов.

Большая часть научной литературы по теме ТФМ касается ее терапевтического использования после появления клинических признаков и постановки диагноза заболевания, хотя профилактическое действие и иммуногенетическое применение первично проверялись на свиньях и домашней птице.

Из доступных источников следует, что ТФМ была проверена на разных видах животных: рыбы, мыши, цыплята, кошки, собаки, обезьяны, свиньи, телята, лошади. ТФМ может быть использована как самостоятельная процедура, а также в комплексе с другой терапией, количество итераций ТФМ также варьирует в разных исследованиях от единичных введений до десятков раз, что подтверждает отсутствие единого протокола или стандартизации данной методики в ветеринарии. Систематизированные и обобщенные сведения с указанием литературных источников по рассматриваемой в обзоре теме представлены в виде таблицы в разделе «Дополнительные файлы» по адресу <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-4-314-321> [13, 15–19, 21–27, 30–44].

Использование ТФМ у домашних животных.

Животными, на которых чаще всего исследовалось влияние ТФМ, являются собаки (см. табл.), при этом в основном изучалась гастроэнтерологическая патология, но также и другие заболевания, например атопический дерматит [25]. Примечательно, что ТФМ рекомендовала себя эффективным методом полного излечения или улучшения состояния реципиентов во всех указанных случаях. Преимущественно процедура ТФМ проводилась как самостоятельная терапия, за рядом исключений [17, 21, 24, 44], когда наблюдалось комбинирование с другими методами. Успешное использование в большинстве случаев данного метода как самостоятельной процедуры говорит о возможности простой стандартизации ТФМ без включения дополнительных средств. Интересен также тот факт, что практически во всех исследованиях на домашних животных ТФМ проводилась однократно с успешным

результатом, однако в работе С. А. Rojas et al. кошкам на протяжении эксперимента ввели по 50 капсул [31]. Что касается пути введения фекального материала домашним животным, то здесь используются ректальный, пероральный способы и введение с помощью зонда.

Ключевыми метаболитами ЖКТ, которые могут регулировать иммунитет хозяина и поддерживать иммунный гомеостаз, являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), влияющие на метаболизм липидов [37]. Стоит отметить, что при осуществлении ТФМ пероральным способом КЦЖК быстро всасываются и окисляются, поэтому клизмы или колоноскопия являются более предпочтительными. В то же время пероральное введение ТФМ может дать возможность бактериям колонизироваться в тонком кишечнике и подвздошной кишке, а также метаболитам, которые вырабатываются в толстой кишке (вторичные желчные кислоты), проникать в тонкий кишечник и подвздошную кишку. Следовательно, комбинирование обоих способов проведения ТФМ (перорально и клизма/колоноскопия) является наиболее правильным подходом [14].

Использование ТФМ в свиноводстве. Исследования на свиньях предоставляют обширные данные об эффективности ТФМ в различных аспектах, таких как профилактика кишечных заболеваний, улучшение кормовой эффективности и усиление иммунной защиты [15, 32, 33, 34, 35]. В большинстве работ фекальная суспензия вводилась свиньям через назогастральный или ректальный зонды. В то же время в исследовании А. Brunse et al. (2019) изучалось комбинированное введение препарата у недоношенных поросят, которое показало, что использование данного типа введения было связано с более высоким риском колонизации патогенными бактериями, что в конечном итоге привело к увеличению смертности [32]. Тогда как сугубо ректальная ТФМ оказалась эффективной для уменьшения частоты некротического энтероколита без негативных последствий. Данное наблюдение отличается от вывода, сделанного К. Li et al. относительно собак, возможно, комбинированное введение не является наиболее эффективным способом трансплантации для всех видов животных [14].

В исследовании, проведенном А. Brunse et al. в 2021 г., поросята получали курс антибактериальных препаратов в комплексе с ТФМ, данная процедура частично восстанавливала микробное разнообразие и снижала количество резистентных к антибиотикам бактерий, таких как *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Самостоятельная процедура ТФМ (без предварительной антибиотикотерапии) оказалась более эффективной для восстановления здоровой микробиоты толстого кишечника поросят. Концентрации таких цитокинов, как IL-6 и CXCL-8, были выше при лечении с использованием только ТФМ, чем в группе комплексной терапии ($p < 0,05$). Таким образом, комбинированное применение антимикробных препаратов и трансплантации оказалось менее эффективным, чем отдельное использование, что указывает на их антагонистическое взаимодействие [33].

Как уже было сказано выше, правильный выбор донора является одним из ключевых моментов в успешном проведении ТФМ. Так, в исследовании на поросятах данная процедура только от конкретного донора снижала риски некротического энтероколита. В тестах

PERMANOVA (многофакторный дисперсионный анализ) между группами на уровне родов и видов микробиоты ($R^2 = 0,45$ для 16S rPHK; $p = 0,001$) было выявлено, что микробиом под воздействием фекального материала от определенного донора значительно отличался от других групп. Происходило снижение концентрации *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* и других патогенов, а также повышение относительной численности *Limosilactobacillus reuteri* и *Lactobacillus crispatus* [15]. Есть данные, что ТФМ также эффективна при лечении вирусных заболеваний у свиней. Так, в исследовании М. С. Niederwerder et al. обозначенная процедура использовалась для успешного лечения цирковирусной болезни и репродуктивно-респираторного синдрома свиней, она способствовала изменению микробиоценоза кишечника, снижая присутствие условно-патогенных бактерий, таких как *Vibrionaceae* и *Spirochaetaceae*, а также увеличивая уровень антител у зараженных поросят [35].

Важный параметр при выращивании свиней – кормовая эффективность, которая является значимым экономическим аспектом в свиноводстве. Результаты изучения влияния ТФМ на микробиоту свиноматок показали повышение кормовой эффективности у полученных от них поросят [34]. Улучшались такие показатели, как снижение остатков кормового потребления и увеличение микробного разнообразия. Это связано с повышением численности бактерий, ассоциированных с ферментацией клетчатки, что улучшает усвояемость кормов. Добавление инулина дополнительно способствовало увеличению численности ряда полезных бактерий и снижению уровня некоторых патогенов (например, *Chlamydia*), хотя это не привело к значительному увеличению веса. Таким образом, ТФМ в комбинации с пребиотиками может быть эффективной стратегией для повышения продуктивности в свиноводстве.

Использование ТФМ в птицеводстве. Существует ряд исследований касательно успешного использования процедуры ТФМ у кур. Изучались такие нарушения, как кишечные инфекции [39], изменения циркадных ритмов [36], а также влияние данного метода на рост, иммунный баланс [38] и липидный метаболизм у птиц [37]. В исследовании, проведенном J. Pang et al., была изучена эффективность терапии с использованием ТФМ курам, зараженным *Campylobacter jejuni* двумя способами: прямое заражение через введение суспензии с бактериями в организм и через подселение здоровых цыплят к зараженным особям. Оказалось, что трансплантация эффективно снижает колонизацию *C. jejuni* при прямом заражении. Уровни *C. jejuni* в данной группе были снижены в 2,5; 1,2 и 1,7 раза в сравнении с контрольной группой на 5, 10 и 15-й день соответственно ($p < 0,0001$). Также увеличилось содержание родов *Butyricimonas*, *Parabacteroides* и *Parasutterella*, которые могут способствовать устойчивости к колонизации патогена. Напротив, ТФМ не показала значимого эффекта для цыплят, зараженных через контакт с большими птицами [39]. Данный результат указывает на недостаточную гибкость процедуры, что требует более глубокого изучения, так как второй вариант заражения (через контакт с зараженными особями) наиболее реален в птицеводстве.

Как и в свиноводстве, ТФМ может помочь в улучшении экономических аспектов при выращивании

птицы. Так, исследование Z. Ma et al. показывает, что масса цыплят в группе, где применяли ТФМ, была на 10,6% выше, чем в контрольной (627,4 г против 567,3 г; $p < 0,0001$). Также была продемонстрирована важная роль процедуры ТФМ для иммунной системы реципиента: лактобациллы, обнаруженные в кишечнике, усиливали метаболизм триптофана, который стимулирует Treg-клетки и подавляет Th17, что способствует улучшению иммунного ответа и снижению воспаления, следовательно, благоприятно влияет на рост кур [38]. Накопление избыточного жира у бройлеров также имеет негативное влияние на экономические показатели в птицеводстве. Трансплантация фекальной микробиоты была изучена как метод воздействия на липидный метаболизм [37]. В результате переноса фекальных бактерий донора установлено значимое преобладание бактерий *Oscillospira* и *Streptococcus*, известных способностью к выработке КЦЖК, что связано с уменьшением жировой массы. Таким образом, ТФМ способствовала уменьшению брюшных жировых отложений, подтверждая значимость микробиоценоза ЖКТ в метаболизме липидов. В другом исследовании основное внимание было уделено применению ТФМ как метода коррекции негативных эффектов при нарушении циркадных ритмов у кур [36]. При этом ТФМ способствовала значительному улучшению уровня митохондриальной ДНК и снижению оксидативного стресса, нормализовав экспрессию генов, связанных с клеточным циклом. Гены, отвечающие за гормональную активность и воспалительные процессы, менялись при нарушении циркадных ритмов, но возвращались к норме после трансплантации.

Использование ТФМ у крупного рогатого скота.

В исследовании на телятах было показано, что ТФМ является более эффективной терапией для восстановления полезного микробиома кишечника (*Bacteroides* и *Firmicutes*), увеличения уровня КЦЖК и снижения признаков диареи по сравнению с антибиотиками [40]. Такое влияние привело к ускорению роста телят, что подтверждает потенциал использования ТФМ для повышения продуктивности в животноводстве. В своем исследовании J. Islam et al. проводили широкоформатный анализ (метагеномный, метаболомный и биохимический), чтобы выявить факторы, способствующие повышению эффективности ТФМ и улучшению методики выбора доноров и реципиентов. Успех от применения данной процедуры был достигнут в 70% случаев, при этом было доказано, что аминокислоты и КЦЖК вносят в него существенный вклад [16]. Ключевыми микроорганизмами, обуславливающими эффективность ТФМ, являются представители семейства *Veillonellaceae* и рода *Selenomonas* у доноров и реципиентов, при этом споробактерии (*Sporobacter*) были предложены как маркер оптимального донора. В работе Y. Li et al. непосредственно сама процедура ТФМ не была основным предметом исследования, но в ней изучалось влияние двух штаммов *Lactobacillus reuteri* L81 и *Lactobacillus johnsonii* L29, выделенных из фекалий коров после ТФМ, на рост, иммунную защиту и функцию кишечного барьера у телят после отъема. В итоге *L. reuteri* L81 и *L. johnsonii* L29 повысили интенсивность роста телят, уменьшили частоту диареи, укрепили иммунитет и снизили маркеры проницаемости кишечника [45].

Использование ТФМ у лошадей. В исследовании D. P. M. Dias et al. ТФМ оказалась высокоэффективной

подходом для лечения острого колита у лошадей, так как у всех реципиентов после однократной процедуры наблюдалось полное исчезновение клинических симптомов в течение суток. Данный прием оказался более быстрым и дешевым по сравнению с традиционной антибиотикотерапией, к тому же без таких побочных эффектов, как дисбактериоз и антибиотикорезистентность [22]. В другом исследовании, проведенном Y. Kinoshita et al., применение ТФМ не было успешным у лошадей с дисбактериозом кишечника, вызванным метронидазолом [23].

Использование ТФМ у других животных. Общее воздействие ТФМ на микробиоту кишечника реципиента изучено в ряде работ. В одном исследовании, проведенном C. N. Ross and K. R. Reveles, показано, что ТФМ является безопасной процедурой для молодых игрунок (*Callithrix jacchus*), что подтверждается отсутствием побочных эффектов, хотя изменения непосредственно микрофлоры больше зависели от базового состояния кишечника реципиентов, чем от микробиоты доноров. Различия в относительной численности микробных таксонов говорят о потенциале ТФМ как метода для стабильного изменения кишечного микробиома у игрунок [43]. В исследовании на мышках донорами выступали домашние и дикие свиньи. Наибольший эффект для здорового микробиоценоза кишечника продемонстрировала группа мышей с ТФМ от диких свиней и высоким содержанием клетчатки в диете реципиентов. Также наблюдалось увеличение концентрации полезных жирных кислот (никотиновой) [44].

Проводились также исследования на рыбах. Так, Z. Nan et al. сосредоточились на использовании ТФМ для более быстрого восстановления кишечного микробиома у карпов кои с дисбактериозом, вызванным антибиотиком флорфениколом [41]. В результате исследователи продемонстрировали эффективность данной процедуры, проведение которой сопровождалось восстановлением уровней содержания полезных бактерий, таких как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Faecalibacterium*. Также было определено, что такие метаболиты, как ароматические аминокислоты и глутатионовые соединения, играют ключевую роль в нормализации метаболизма кишечника после дисбактериоза. В другом исследовании было изучено влияние ТФМ от молодых особей в кишечник средневозрастных африканских рыб *Nothobranchius furzeri* на жизненный цикл и сохранение здоровья последних [42]. В результате продолжительность жизни рыб с ТФМ увеличилась на 37% по сравнению с контрольной группой (Logrank-тест, $p < 0,001$). У стареющих особей, которым проводили ТФМ, сохранялись такие бактериальные роды, как *Exiguobacterium*, *Planococcus*, *Propionigenium* и *Psychrobacter*, наличие которых характерно для молодых рыб. Среднее расстояние, преодоленное рыбой из ТФМ-группы за 20 мин, было выше на 15% по сравнению с контролем, что указывает на сохранение активности на уровне молодых особей.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТФМ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на впечатляющие результаты, многие аспекты эффективности и безопасности ТФМ остаются малоизученными, особенно в ветеринарной практике,

где отсутствуют стандартизированные протоколы проведения данной процедуры [9]. Отсутствие характеристик множества штаммов, наполняющих фекальный материал при проведении ТФМ, не позволяет классифицировать его как пробиотик [2, 46]. Поэтому дальнейшее развитие ТФМ в первую очередь связано с возможностью разработки целенаправленных микробных сообществ, которые позволят производить «чистые» продукты без потенциально вредных микроорганизмов, что приведет к стандартизации и повысит безопасность метода [8].

Трансплантация фекальной микробиоты имеет ряд неоспоримых преимуществ (поддержка иммунной системы слизистой оболочки, слизистого барьера и гомеостаза, устойчивость к заселению патогенами) [3], но на сегодняшний день рецензируемых научных работ, в которых установлена истинная ценность ТФМ в лечении заболеваний ЖКТ, не так много. Хотя в свободном доступе и имеются такие ценные данные, как дизайн, заболевание, выбор донора и реципиента, режим проведения ТФМ, последующее наблюдение, но они ограничены, что обуславливает необходимость продолжения исследований в данной области [24]. К тому же в ветеринарии выбор донора и реципиента, вероятно, будет сильно различаться в зависимости от географических отличий в инфекционных и неинфекционных заболеваниях ЖКТ, а также других факторов [8, 9].

Трансплантация фекальной микробиоты в животноводстве имеет большие перспективы, однако остаются и определенные вызовы. Во-первых, выбор метода введения и донора являются критически важными аспектами, влияющими на результаты процедуры [15, 32]. Применение ТФМ для терапии вирусных инфекций хотя и демонстрирует положительные результаты [35], но также требует дополнительной проверки на больших выборках и в разных условиях. ТФМ не всегда может рассматриваться как высокоэффективный способ терапии в реальных условиях. К примеру, в исследовании J. Pang et al. эффективность ТФМ проявилась лишь в случае прямого заражения реципиентов, а когда реципиенты заражались через контакт с больными особями, то клинические показатели в результате переноса фекальных бактерий донора не улучшались [39]. В другом случае применение ТФМ у лошадей также не было успешным [23]. Это требует подробного изучения для поиска причин таких результатов.

Перспективностью дальнейшего внедрения ТФМ в животноводстве подтверждают исследования, показавшие эффективность процедуры для увеличения экономической продуктивности [34, 37, 38]. Интересны также исследования на рыбах, где ТФМ зарекомендовала себя как перспективный метод для лечения кишечных заболеваний [41] и как подход, способствующий омоложению стареющих особей [42].

Таким образом, хотя ТФМ как самостоятельная терапия в большинстве случаев уже показывает высокую эффективность при лечении ряда заболеваний ЖКТ и напрямую не связанных патологий, дальнейшие исследования необходимы для понимания точных механизмов трансплантации и для разработки стандартизированных протоколов, которые должны повысить результативность данной процедуры, а также снизить риски для реципиентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования применения ТФМ в ветеринарии демонстрируют ее потенциал как эффективной профилактической, терапевтической и иммуномодулирующей процедуры. Результаты показывают, что ТФМ способствует восстановлению здоровой микробиоты кишечника реципиента, что особенно важно в условиях антибиотикорезистентности и нарастающей потребности в альтернативных подходах к лечению заболеваний у животных. Хотя процедура уже получила положительные результаты для ряда видов животных, необходимой является стандартизация протоколов, а также изучение более точных механизмов ее воздействия на организм, чтобы в будущем появилась возможность классифицировать метод ТФМ как пробиотический подход в ветеринарии.

Ключевыми факторами успешного применения ТФМ является тщательный выбор донора без патогенов с соблюдением необходимых условий подготовки фекального материала, а также способ ввода суспензии в организм, который для конкретного вида животных может быть разным. В большинстве исследований с успешным исходом ТФМ использовалась как самостоятельная процедура, но комбинирование метода, например с пребиотиками, также показывает высокую эффективность.

Положительные результаты от применения ТФМ наблюдаются в терапевтическом лечении как бактериальных, так и вирусных инфекций у животных. Использование ТФМ у сельскохозяйственных животных подтверждает ее потенциал для улучшения кормовой эффективности и наращивания массы, что имеет экономическую значимость в животноводстве. На рыбах продемонстрирована возможность применения ТФМ как «омоложающей» процедуры.

Опубликованные данные подтверждают, что ТФМ имеет все основания считаться потенциальной альтернативой антибиотикотерапии в ветеринарии, однако это направление требует более масштабных исследований с учетом специфики разных видов животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bohnhoff M., Drake B. L., Miller C. P. Effect of streptomycin on susceptibility of intestinal tract to experimental *Salmonella* infection. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1954; 86 (1): 132–137. <https://doi.org/10.3181/00379727-86-21030>
- Merrick B., Allen L., Zain N. M. M., Forbes B., Shawcross D. L., Goldenberg S. D. Regulation, risk and safety of faecal microbiota transplant. *Infection Prevention in Practice*. 2020; 2 (3):100069. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100069>
- Chaitman J., Gaschen F. Fecal microbiota transplantation in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2021; 51 (1): 219–233. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.012>
- Malikowski T., Khanna S., Pardi D. S. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal disorders. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017; 33 (1): 8–13. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000326>
- Wang J.-W., Kuo C.-H., Kuo F.-C., Wang Y.-K., Hsu W.-H., Yu F.-J., et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019; 118 (Suppl. 1): S23–S31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>
- DePeters E. J., George L. W. Rumen transfaunation. *Immunology Letters*. 2014; 162 (2; Pt. A): 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.05.009>
- Brag S., Hansen H. J. Treatment of ruminal indigestion according to popular belief in Sweden. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*. 1994; 13 (2): 529–535. <https://doi.org/10.20506/rst.13.2.782>
- Niederwerder M. C. Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2018; 206: 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.11.002>

9. Salavati Schmitz S. Observational study of small animal practitioners' awareness, clinical practice and experience with fecal microbiota transplantation in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2022; 47:100630. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2022.100630>
10. Goldenberg S. D., Merrick B. The role of faecal microbiota transplantation: looking beyond *Clostridioides difficile* infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021; 8:2049936120981526. <https://doi.org/10.1177/2049936120981526>
11. Choi H. H., Cho Y.-S. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clinical Endoscopy*. 2016; 49 (3): 257–265. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.117>
12. Marcella C., Cui B., Kelly C. R., Ianiro G., Cammarota G., Zhang F. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 53 (1): 33–42. <https://doi.org/10.1111/apt.16148>
13. Gal A., Barko P. C., Biggs P. J., Gedye K. R., Midwinter A. C., Williams D. A., et al. One dog's waste is another dog's wealth: A pilot study of fecal microbiota transplantation in dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *PLoS ONE*. 2021; 16 (4):e0250344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250344>
14. Li K., Yang J., Zhou X., Wang H., Ren Y., Huang Y., et al. The mechanism of important components in canine fecal microbiota transplantation. *Veterinary Sciences*. 2022; 9 (12):695. <https://doi.org/10.3390/vetsci9120695>
15. Hui Y., Vestergaard G., Deng L., Kot W. P., Thymann T., Brunse A., Nielsen D. S. Donor-dependent fecal microbiota transplantation efficacy against necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2022; 8 (1):48. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00310-2>
16. Islam J., Tanimizu M., Shimizu Y., Goto Y., Ohtani N., Sugiyama K., et al. Development of a rational framework for the therapeutic efficacy of fecal microbiota transplantation for calf diarrhea treatment. *Microbiome*. 2022; 10 (1):31. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01217-4>
17. Pereira G. Q., Gomes L. A., Santos I. S., Alfieri A. F., Weese J. S., Costa M. C. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018; 32 (2): 707–711. <https://doi.org/10.1111/jvim.15072>
18. Niina A., Kibe R., Suzuki R., Yuchi Y., Teshima T., Matsumoto H., et al. Improvement in clinical symptoms and fecal microbiome after fecal microbiota transplantation in a dog with inflammatory bowel disease. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 2019; 10: 197–201. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s230862>
19. Chaitman J., Ziese A.-L., Pilla R., Minamoto Y., Blake A. B., Guard B. C., et al. Fecal microbial and metabolic profiles in dogs with acute diarrhea receiving either fecal microbiota transplantation or oral metronidazole. *Frontiers in Veterinary Science*. 2020; 7:192. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00192>
20. Gal A., Barko P. C., Biggs P. J., Gedye K. R., Midwinter A. C., Williams D. A., et al. One dog's waste is another dog's wealth: a pilot study of fecal microbiota transplantation in dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *PLoS ONE*. 2021; 16 (4):e0250344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250344>
21. Sugita K., Shima A., Takahashi K., Matsuda Y., Miyajima M., Hirokawa M., et al. Successful outcome after a single endoscopic fecal microbiota transplantation in a Shiba dog with non-responsive enteropathy during the treatment with chloramphenicol. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2021; 83 (6): 984–989. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0063>
22. Dias D. P. M., Sousa S. S., Molezini F. A., Ferreira H. S. D., Campos R. D. Efficacy of faecal microbiota transplantation for treating acute colitis in horses undergoing colic surgery. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2018; 38 (8): 1564–1569. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5521>
23. Kinoshita Y., Niwa H., Uchida-Fujii E., Nukada T., Ueno T. Simultaneous daily fecal microbiota transplantation fails to prevent metronidazole-induced dysbiosis of equine gut microbiota. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2022; 114:104004. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104004>
24. Cerquetella M., Marchegiani A., Rossi G., Trabalza-Marinucci M., Passamonti F., Isidori M., Rueca F. Case report: oral fecal microbiota transplantation in a dog suffering from relapsing chronic diarrhea – clinical outcome and follow-up. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022; 9:893342. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.893342>
25. Sugita K., Shima A., Takahashi K., Ishihara G., Kawano K., Ohmori K. Pilot evaluation of a single oral fecal microbiota transplantation for canine atopic dermatitis. *Scientific Reports*. 2023; 13 (1):8824. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35565-y>
26. Sugita K., Yanuma N., Ohno H., Takahashi K., Kawano K., Morita H., Ohmori K. Oral faecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a dog: a case report. *BMC Veterinary Research*. 2019; 15:11. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1754-z>
27. Burton E. N., O'Connor E., Ericsson A. C., Franklin C. L. Evaluation of fecal microbiota transfer as treatment for postweaning diarrhea in research-colony puppies. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2016; 55 (5): 582–587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27657714>
28. Coelho L. P., Kultima J. R., Costea P. I., Fournier C., Pan Y., Czarnecki-Maulden G., et al. Similarity of the dog and human gut microbiomes in gene content and response to diet. *Microbiome*. 2018; 6:72. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0450-3>
29. Bojanova D. P., Bordenstein S. R. Fecal transplants: What is being transferred? *PLoS Biology*. 2016; 14 (7):e1002503. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002503>
30. Furmanski S., Mor T. First case report of fecal microbiota transplantation in a cat in Israel. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 2017; 72 (3): 35–41. https://ijvm.org.il/sites/default/files/fecal_microbiota_transplantation.pdf
31. Rojas C. A., Entrolezo Z., Jarett J. K., Jospin G., Kingsbury D. D., Martin A., et al. Microbiome responses to fecal microbiota transplantation in cats with chronic digestive issues. *Veterinary Sciences*. 2023; 10 (9):561. <https://doi.org/10.3390/vetsci10090561>
32. Brunse A., Martin L., Rasmussen T. S., Christensen L., Skovsted Cilleborg M., Wiese M., et al. Effect of fecal microbiota transplantation route of administration on gut colonization and host response in preterm pigs. *The ISME Journal*. 2019; 13 (3): 720–733. <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0301-z>
33. Brunse A., Offersen S. M., Mosegaard J. J., Deng L., Damborg P., Nielsen D. S., et al. Enteral broad-spectrum antibiotics antagonize the effect of fecal microbiota transplantation in preterm pigs. *Gut Microbes*. 2021; 13 (1):e1849997. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1849997>
34. McCormack U. M., Curião T., Metzler-Zebeli B. U., Wilkinson T., Reyher H., Crispie F., et al. Improvement of feed efficiency in pigs through microbial modulation via fecal microbiota transplantation in sows and dietary supplementation of inulin in offspring. *Applied and Environmental Microbiology*. 2019; 85 (22):e01255-19. <https://doi.org/10.1128/aem.01255-19>
35. Niederwerder M. C., Constance L. A., Rowland R. R. R., Abbas W., Fernando S. C., Potter M. L., et al. Fecal microbiota transplantation is associated with reduced morbidity and mortality in porcine circovirus associated disease. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9:1631. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01631>
36. Chen S., Liu H., Yan C., Li Y., Xiao J., Zhao X. Fecal microbiota transplantation provides insights into the consequences of transcriptome profiles and cell energy in response to circadian misalignment of chickens. *Poultry Science*. 2024; 103 (9):103926. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.103926>
37. Liu X., Wang C., Li Y., Wang Y., Sun X., Wang Q., et al. Fecal microbiota transplantation revealed the function of folic acid on reducing abdominal fat deposition in broiler chickens mediated by gut microbiota. *Poultry Science*. 2024; 103 (3):103392. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.103392>
38. Ma Z., Akhtar M., Pan H., Liu Q., Chen Y., Zhou X., et al. Fecal microbiota transplantation improves chicken growth performance by balancing jejunal Th17/Treg cells. *Microbiome*. 2023; 11 (1):137. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01569-z>
39. Pang J., Beyi A. F., Looft T., Zhang Q., Sahin O. Fecal microbiota transplantation reduces *Campylobacter jejuni* colonization in young broiler chickens challenged by oral gavage but not by seeder birds. *Antibiotics*. 2023; 12 (10):1503. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12101503>
40. Kim H. S., Whon T. W., Sung H., Jeong Y.-S., Jung E. S., Shin N.-R., et al. Longitudinal evaluation of fecal microbiota transplantation for ameliorating calf diarrhea and improving growth performance. *Nature Communications*. 2021; 12 (1):161. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20389-5>
41. Han Z., Sun J., Jiang B., Chen K., Ge L., Sun Z., Wang A. Fecal microbiota transplantation accelerates restoration of florfenicol-disturbed intestinal microbiota in a fish model. *Communications Biology*. 2024; 7 (1):1006. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06727-z>
42. Smith P., Willemsen D., Popkes M., Metge F., Gandiwa E., Reichard M., Valenzano D. R. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish. *eLife*. 2017; 6:e27014. <https://doi.org/10.7554/eLife.27014>
43. Ross C. N., Reveles K. R. Feasibility of fecal microbiota transplantation via oral gavage to safely alter gut microbiome composition in marmosets. *American Journal of Primatology*. 2020; 82 (12):e23196. <https://doi.org/10.1002/ajp.23196>
44. Zhong Y., Cao J., Ma Y., Zhang Y., Liu J., Wang H. Fecal microbiota transplantation donor and dietary fiber intervention collectively contribute to gut health in a mouse model. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13:842669. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842669>
45. Li Y., Li X., Nie C., Wu Y., Luo R., Chen C., et al. Effects of two strains of *Lactobacillus* isolated from the feces of calves after fecal microbiota trans-

plantation on growth performance, immune capacity, and intestinal barrier function of weaned calves. *Frontiers in Microbiology*. 2023; 14:1249628. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1249628>

46. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G. R., Merenstein D. J., Pot B., et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.

Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2014; 11 (8): 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

Поступила в редакцию / Received 01.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2024

Принята к публикации / Accepted 20.11.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дробот Георгий Юрьевич, аспирант, преподаватель, лаборант кафедры биоинженерии ДГТУ, г. Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-7884-0041>, georgijdrobot@yandex.ru

Шебеко Сергей Константинович, д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой биотехнических и медицинских систем и технологий ДГТУ, г. Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>, shebeko_sk@mail.ru

Ермаков Алексей Михайлович, д-р биол. наук, профессор, декан факультета биоинженерии и ветеринарной медицины ДГТУ, г. Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9834-3989>, amermakov@ya.ru

Heorhii Yu. Drobot, Postgraduate Student, Lecturer, Laboratory Assistant, Department of Bioengineering, Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia;

<https://orcid.org/0009-0007-7884-0041>, georgijdrobot@yandex.ru

Sergei K. Shebeko, Dr. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of Department of Biotechnical and Medical Systems and Technologies, Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>, shebeko_sk@mail.ru

Alexey M. Ermakov, Dr. Sci. (Biology), Professor, Dean of the Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia;

<https://orcid.org/0000-0002-9834-3989>, amermakov@ya.ru

Вклад авторов: Дробот Г. Ю. – работа с литературой, подготовка текста, анализ и обобщение; Шебеко С. К. – научное консультирование, концепция представления материалов; Ермаков А. М. – администрирование, редактирование текста.

Contribution: Drobot H. Yu. – working with literature; text preparation, analysis and generalization; Shebeko S. K. – scientific consulting, concept of presenting materials; Ermakov A. M. – administration, text editing.
