



MIKROBIOTA I MEDICINA BUDUĆNOSTI: OD DISBIOZE DO FEKALNE TRANSPLANTACIJE

Bojan Mitrović^{1,3}, Zoran Gluvić^{2,3}, Ratko Tomašević^{1,3}

1. Klinika za internu medicinu, Služba gastroenterologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

2. Klinika za internu medicinu, Služba endokrinologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Srbija

3. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Klin.asist. dr sci.med. Bojan Mitrović, KBC Zemun, Služba gastroenterologije sa hepatologijom, Vukova 9, 11080 Zemun; Email: mitrovicbojan84@gmail.com

MICROBIOTA AND THE MEDICINE OF THE FUTURE: FROM DYSBIOSIS TO FECAL TRANSPLANTATION

Bojan Mitrović^{1,3}, Zoran Gluvić^{2,3}, Ratko Tomašević^{1,3}

1. Clinic for Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Clinical Hospital Center Zemun, Serbia

2. Clinic for Internal Medicine, Department of Endocrinology, Clinical Hospital Center Zemun, Serbia

3. Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Corresponding author: Clinical Assistant Professor Dr. Sci. Med. Bojan Mitrović, Clinical Hospital Center Zemun, Department of Gastroenterology and Hepatology, Vukova 9, 11080 Zemun, Serbia; Email: mitrovicbojan84@gmail.com

SAŽETAK

Cilj ovog revijalnog rada je da ukaže na značaj mikrobiote iskazan kroz prizmu fiziologije i patofiziologije, kao i da podstakne na razmišljanje o njenoj praktičnoj primeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ovaj kompendijum o mikrobioti se zasniva na analizi savremene literature i kliničkih iskustava. Poseban akcenat stavljen je na povezanost disbioze sa gastrointestinalnim, autoimunskim, metaboličkim i neuropsihijatrijskim bolestima. Razmatrane su terapijske mogućnosti, uključujući probiotike, prebiotike, postbiotike, dijetetske intervencije i medicinski post, dok je fekalna transplantacija istaknuta kao najperspektivnija metoda za obnavljanje zdrave mikrobiote. U zaključku, mikrobiota predstavlja temelj zdravlja i uvođenje fekalne transplantacije u kliničku praksu u Srbiji može biti značajan iskorak u uspostavljanju personalizovane medicine.

Ključne reči: mikrobiota, disbioza, probiotici, fekalna transplantacija, personalizovana medicina

ABSTRACT

The human microbiota has emerged as one of the most dynamic fields of modern medicine. It is now recognized as an active regulator of metabolism, immune defence, and neuropsychiatric functions.. Dysbiosis, the alteration of microbiota, has been linked to gastrointestinal disorders, autoimmune diseases, metabolic syndrome, and neuropsychiatric conditions, highlighting the systemic roles of the microbiome. Current therapeutic strategies include probiotics, prebiotics, postbiotics, individualized dietary interventions, and medical fasting, while fecal microbiota transplantation represents the most promising method for restoring a healthy microbiome. The aim of this review is to present the historical background, pathophysiology, and clinical implications of the microbiota, and to emphasize the need for introducing faecal transplantation into clinical practice in Serbia as a significant step toward the personalized medicine.

Keywords: *microbiota, dysbiosis, inflammatory bowel disease, fecal microbiota transplantation, personalized medicine*

UVOD

Mikrobiota je u poslednjih nekoliko decenija postala jedno od najdinamičnijih polja savremene medicine [1-2]. Nekada se debelo crevo posmatralo isključivo kao organ za apsorpciju vode i formiranje stolice, dok danas znamo da u njemu živi najgušća populacija mikroorganizama na Zemlji, čija uloga daleko prevazilazi lokalne procese varenja [3-4]. Mikrobiota učestvuje u metabolizmu, formiranju crevne barijere, imunološkoj odbrani, pa čak i u regulaciji neuropsihijatrijskih funkcija [5].

Razvoj mikrobiote počinje od rođenja – način porođaja, dojenje, rana ishrana i primena antibiotika oblikuju osnovni mikrobiom koji se dalje menja tokom života [6-8]. Promene u mikrobioti (disbioza) povezane su sa širokim spektrom bolesti: od gastrointestinalnih poremećaja poput sindroma iritabilnog creva (engl. Irritable Bowel Syndrome, IBS) i inflamatornih bolesti creva (engl. Inflammatory Bowel Disease, IBD), preko metaboličkih i autoimunskih oboljenja, do neurodegenerativnih i psihijatrijskih stanja [9-11].

Savremena istraživanja, uključujući metagenomiku i metabolomiku, otkrivaju nove biomarkere i mehanizme kojima mikrobiota utiče na endokrini sistem, metabolizam i imunitet [4, 12-13]. Ova saznanja otvaraju mogućnost da se analiza mikrobioma koristi ne samo kao dijagnostički alat, već i kao terapijski modalitet [14-15]. Upravo zbog toga mikrobiota danas zauzima centralno mesto u gastroenterologiji i šire – ona je osnova personalizovane medicine budućnosti [13, 16]. Cilj ovog rada je da prikaže značaj mikrobiote kroz istorijat, fiziologiju, patofiziologiju i kliničke implikacije, ali i da podstakne na razmišljanje o njenoj praktičnoj primeni u našoj sredini.

ISTORIJAT I OSNOVNI POJMOVI

Prvi uvid u postojanje mikrobiote datira iz kraja 19. veka, kada je u ljudskom crevu otkrivena *Escherichia coli* [17]. U to vreme debelo crevo se posmatralo gotovo isključivo kao organ za apsorpciju vode i formiranje stolice. Danas znamo da ono predstavlja složeni ekosistem u kojem se odvija niz metaboličkih i imunoloških procesa zahvaljujući ogromnom broju mikroorganizama [4, 13].

U savremenoj literaturi razlikuju se pojmovi mikrobiota, mikrobiom i metabolom. Mikrobiota označava skup bakterija, virusa, gljivica i parazita koji nastanjuju ljudski organizam. Mikrobiom obuhvata njihove gene i metaboličke proizvode, dok se metabolom odnosi na sve molekule koje ti mikroorganizmi stvaraju i koji direktno utiču na zdravlje domaćina [17]. Ova terminološka distinkcija jasno ukazuje da mikrobiota nije samo pasivni pratilac čoveka, već aktivni regulator njegovih fizioloških funkcija [3-4].

Procene govore da ljudski genom sadrži oko 24.000 gena, dok mikrobiom dodaje još približno 20 miliona [12]. Takva disproporcija ukazuje na razmere uticaja mikrobiote na organizam. Bez simbioze sa mikroorganizmima, čovek ne bi mogao da preživi – oni obebeđuju osnovne funkcije metabolizma, imuniteta i homeostaze [1, 14].

RAZVOJ MIKROBIOTE TOKOM ŽIVOTA

Mikrobiota se formira od samog rođenja i njen sastav u velikoj meri određuje vrsta porođaja. Novorođenče rođeno vaginalnim putem dobija majčine bakterije iz flore porođajnog kanala, dok je kod dece rođene carskim rezom sastav mikrobioma prevashodno određen bakterijskom florom kože majke [6]. Dojenje dodatno oblikuje mikrobiotu, jer majčino mleko sadrži prirodne prebiotike koji podstiču rast korisnih bakterija [18]. Ovi rani faktori imaju dugoročne posledice – deca koja nisu dojena ili su rođena carskim rezom češće pokazuju sklonost ka autoimunskim bolestima i alergijama [6-7].

Tokom prvih nekoliko godina života mikrobiota se intenzivno razvija i stabilizuje, a do treće godine formira se osnovni mikrobiom, koji ostaje relativno postojan i u odraslom dobu [3-4]. U tom periodu mikrobiota je najbogatija i najraznovrsnija, što se smatra optimalnim stanjem za zdravlje. Međutim, u starosti dolazi do postepenog gubitka korisnih bakterija i porasta potencijalno štetnih sojeva, što doprinosi razvoju hroničnih bolesti i ubrzanom biološkom starenju [2, 10].

Savremene studije pokazuju da mikrobiom nije univerzalan – razlikuje se u zavisnosti od geografskog podneblja, navika ishrane, infekcija i upotrebe antibiotika [7, 8, 15]. Upravo ta varijabilnost objašnjava zašto ne postoji jedinstvena definicija „zdravog mikrobioma“ i zašto je budućnost medicine u individualnom pristupu svakom pacijentu [13-14].

FUNKCIJE MIKROBIOTE

Mikrobiota ima ključnu ulogu u održavanju zdravlja čoveka kroz tri osnovna mehanizma: metabolički, barijerni i imunološki [4-14]. Na metaboličkom nivou, mikroorganizmi

učestvuju u varenju hrane i obezbeđuju značajan deo energetskeg unosa, ali i proizvode vitamine i druge bioaktivne molekule [15-16]. Njihova aktivnost omogućava pravilno formiranje crevnih resica, mukusa i vaskularizacije, čime se obezbeđuje optimalna funkcija digestivnog sistema [3-4].

Druga važna funkcija odnosi se na očuvanje integriteta crevne barijere. Fermentacijom vlakana nastaju masne kiseline kratkog lanca, poput butirata, propionata i acetata, koje predstavljaju osnovni izvor energije za enterocite [11, 16]. Zahvaljujući njima, ćelije epitela stvaraju proteine koji održavaju čvrste međusobne veze. Kada tih proteina nema, barijera postaje propustljiva, što omogućava prolazak bakterija i njihovih produkata u krvotok i pokreće sistemske inflamatorne procese [10, 14].

Treći stub funkcionalnosti mikrobiote jeste imunološka regulacija. Creva predstavljaju najveći imunološki organ u telu, a ravnoteža između korisnih i patogenih bakterija direktno određuje efikasnost odbrane [2, 11]. Dobre bakterije sprečavaju kolonizaciju patogena, dok istovremeno stimulišu regulatorne limfocite i produkciju antiinflamatornih citokina [4, 15]. Kada se ta ravnoteža naruši, dolazi do disbioze i razvoja hronične inflamacije [10, 13].

Sve ove funkcije jasno pokazuju da mikrobiota nije samo pasivni pratilac čoveka, već aktivni regulator njegovog metabolizma, imuniteta i homeostaze. Njeno očuvanje predstavlja osnovu zdravlja, a njeno narušavanje vodi ka razvoju brojnih bolesti [1, 14].

Promene tokom života i disbioza

Mikrobiota se menja tokom celog životnog ciklusa. Najintenzivniji period formiranja je u prve tri godine života, kada se postavlja osnovni mikrobiom [3, 4]. U odraslom dobu mikrobiota dostiže najveću raznovrsnost i stabilnost, dok se u starosti postepeno gubi balans između korisnih i štetnih bakterija. Ove promene doprinose razvoju hroničnih bolesti, ubrzanom starenju i smanjenju otpornosti organizma [2, 10].

Kada se naruši ravnoteža između dobrih i loših bakterija, nastaje stanje poznato kao disbioza [10]. Ona se povezuje sa širokim spektrom oboljenja – od metaboličkih poremećaja poput dijabetesa, preko autoimunskih bolesti kao što su reumatoidni artritis i multipla skleroza, do neuropsihijatrijskih stanja, uključujući depresiju i poremećaje spavanja [5, 9, 11]. Posebno je značajno da se čak 90% serotonina stvara u digestivnom traktu, pa poremećaji mikrobiote direktno utiču na raspoloženje i psihičku stabilnost [5].

U gastroenterologiji, disbioza se najčešće povezuje sa IBS i IBD [9]. IBS se manifestuje funkcionalnim poremećajem bez trajne inflamacije, dok IBD obuhvata Kronovu bolest i ulcerozni kolitis, kod kojih disbioza pokreće hroničnu upalu kod genetski predisponiranih osoba [9, 10]. Ovi poremećaji jasno pokazuju da mikrobiota nije samo pasivni faktor, već aktivni pokretač patoloških procesa [11].

MIKROBIOTA, ISHRANA I IMUNITET

Ishrana je jedan od najvažnijih faktora koji oblikuju mikrobiotu. Mediteranski način ishrane, bogat vlaknima, povrćem, voćem i zdravim mastima, pokazao se kao povoljan okvir za očuvanje raznovrsnosti mikrobiote i stimulaciju bakterija koje proizvode antiinflamatorne metabolite [14, 15]. Ipak, iskustvo iz kliničke prakse pokazuje da ovakav pristup nije univerzalan. Kod pacijenata koji nemaju bakterije sposobne da razgrađuju vlakna, upra-

vo vlakna mogu da izazovu pogoršanje simptoma, što potvrđuje da dijetetske preporuke moraju biti individualizovane [16, 19]. Vođenje dnevnika ishrane, u kojem pacijenti beleže reakcije na različite namirnice, predstavlja praktičan način da se dijeta prilagodi mikrobiomu svakog pojedinca [14].

Savremeni način života dodatno narušava mikrobiotu. Česta upotreba antibiotika, porast broja porođaja carskim rezom, nedostatak dojenja i konzumacija obrađene hrane doveli su do porasta gojaznosti, autoimunskih bolesti i karcinoma [6-8]. U tom kontekstu, medicinski post se pokazuje kao potencijalna strategija za obnavljanje crevne barijere i vraćanje mikrobiote u ravnotežu [15-16].

Imunološki mehanizmi mikrobiote jasno pokazuju da je ravnoteža između dobrih bakterija i imunskog sistema ključna za zdravlje. Kada je mikrobiota stabilna, crevna barijera je čvrsta, mukus obilan, a regulatorni limfociti luče antiinflamatorne citokine, poput interleukina 10 [11, 14]. Kada se ravnoteža naruši, barijera postaje propustljiva, Panethove ćelije gube funkciju, a proinflamatorni citokini se luče u velikim količinama [10-11]. Rezultat je hronična inflamacija koja može da zahvati ceo organizam [2, 13].

Kliničke implikacije i povezanost sa bolestima

Disbioza ima dalekosežne posledice po zdravlje [10]. U gastroenterologiji se najčešće povezuje sa IBS, IBD, ali i sa stanjem poznatim kao sindrom prekomernog bakterijskog rasta u tankom crevu (eng. Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO) [9, 20]. IBS se manifestuje funkcionalnim poremećajem bez trajne inflamacije, ali sa izraženim simptomima poput bola, nadutosti i poremećaja stolice [9]. Nasuprot tome, Kronova bolest i ulcerozni kolitis predstavljaju hronične inflamatorne poremećaje kod genetski predisponiranih osoba, kod kojih disbioza pokreće preterani imunološki odgovor [9, 21-22]. SIBO se javlja kada se fermentacija ugljenih hidrata odvija prerano, u tankom crevu, što dovodi do nadutosti neposredno nakon obroka [20].

Uticaj disbioze nije ograničen na digestivni trakt. Promene u mikrobioti povezane su sa dijabetesom, astmom, alergijama, reumatoidnim artritisom, multiplom sklerozom, pa čak i depresijom [11, 23]. Posebno je značajno da se depresija sve češće posmatra kao inflamatorni poremećaj mozga, nastao prodorom bakterijskih produkata kroz oštećenu crevnu barijeru [5]. Ovi primeri jasno pokazuju da mikrobiota ima sistemski značaj i da njeno narušavanje može da dovede do bolesti koje prevazilaze granice gastroenterologije [2, 13].

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I PERSPEKTIVE

Razumevanje mikrobiote otvorilo je vrata novim terapijskim pristupima. Pored antibiotika, koji uništavaju bakterije, danas se sve više koriste probiotici, prebiotici i postbiotici sa ciljem da se mikrobiom modulira i vrati u ravnotežu [18-19, 24-27]. Probiotici mogu da nadoknade izgubljene bakterije, prebiotici obezbeđuju hranu za njihov rast, dok postbiotici predstavljaju metaboličke proizvode koji direktno utiču na funkciju crevne barijere i imunološki odgovor [26-27].

Dijetetske intervencije, posebno Mediteranski način ishrane, pokazale su se kao povoljan okvir za očuvanje raznovrsnosti mikrobiote [14-15]. Međutim, iskustvo iz prakse jasno pokazuje da ne postoji univerzalna dijeta koja odgovara svima [16, 19]. Ishrana mora

da se prilagodi mikrobiomu svakog pacijenta, a vođenje dnevnika ishrane predstavlja praktičan način da se identifikuju namirnice koje poboljšavaju ili pogoršavaju simptome [14]. Medicinski post se sve češće razmatra kao strategija za obnavljanje crevne barijere i vraćanje mikrobiote u stanje eubioze [15-16].

Jedna od najperspektivnijih metoda jeste fekalna transplantacija. Ona se u svetu već koristi kao standardna terapija kod pacijenata sa crevnom infekcijom uzrokovanom patogenom *Clostridium difficile*, gde pokazuje visoku efikasnost u obnavljanju zdrave mikrobiote i sprečavanju recidiva bolesti [28-30]. Pored toga, fekalna transplantacija se istražuje i kao potencijalna terapija kod IBD, metaboličkih poremećaja i neuroloških stanja povezanih sa disbiozom [21-22, 31-34]. Uvođenje ove metode u kliničku praksu u Srbiji predstavljalo bi značajan iskorak ka modernizaciji gastroenterologije i personalizovanoj medicini [35-39].

Na osnovu Evropskog konsenzusa, indikacije i kontraindikacije fekalne transplantacije prikazane su u tabeli 1 [40-41].

Kategorija	Detalji
Primarna indikacija	Rekurentna <i>Clostridium difficile</i> infekcija (≥ 2 recidiva nakon standardne terapije antibioticima)
Sekundarne indikacije	Istraživački konteksti: IBD, IBS, metabolički poremećaji (gojaznost, dijabetes tip 2), neurološka i psihijatrijska stanja povezana sa disbiozom
Kontraindikacije	Teška imunodeficijencija, aktivna infekcija kod donora ili recipijenta, nekontrolisane komorbidnosti koje povećavaju rizik procedure
Protokol	Selekcija donora (skrining na infekcije), priprema uzorka (homogenizacija, filtracija), aplikacija (kolonoskopija, kapsule, nazogastrična sonda), praćenje efekta i neželjenih reakcija

Tabela 1. Indikacije i kontraindikacije za fekalnu transplantaciju

Osnovni proceduralni koraci fekalne transplantacije prikazani su u tabeli 2, što omogućava praktičan uvid u izvođenje ove metode [20, 30, 32, 40-42].

Faza	Detalji
Selekcija donora	Anamneza, laboratorijski screening (HIV, HBV, HCV, bakterijske i parazitske infekcije)
Priprema uzorka	Homogenizacija stolice, filtracija, razblaživanje fiziološkim rastvorom; sveže ili zamrznuto
Metode aplikacije	Kolonoskopija, nazogastrična sonda, kapsule otporne na želudačnu kiselinu
Praćenje efekta	Kliničko praćenje simptoma, mikrobiološka analiza stolice, evaluacija neželjenih reakcija

Tabela 2. Proceduralni koraci fekalne transplantacije

ZAKLJUČAK

Mikrobiota je temelj zdravlja i njeno narušavanje vodi ka razvoju brojnih bolesti modernog doba – od gastrointestinalnih poremećaja, preko autoimunskih i metaboličkih oboljenja, do neuropsihijatrijskih stanja [2, 5, 10-11]. Iako se sa razotkrivanjem složenosti ovog ekosistema tek počelo, jasno je da mikrobiom predstavlja jedno od najperspektivnijih polja savremene medicine [1, 3-4, 13].

Cilj ovog rada bio je da podstakne svest o značaju mikrobiote i da ukaže na njenu ogromnu perspektivu u dijagnostici i terapiji [14-15]. Posebno je važno da se i u Srbiji otvore vrata primeni inovativnih metoda, među kojima fekalna transplantacija zauzima centralno mesto [35-37, 43]. Ona je u svetu već prepoznata kao efikasna terapija kod pacijenata sa infekcijom *Clostridium difficile* [28-30, 44], a predstavlja i potencijalnu platformu za lečenje drugih bolesti povezanih sa disbiozom [21-22, 31-34, 45].

Uvođenje fekalne transplantacije u našu kliničku praksu bio bi značajan korak ka modernizaciji gastroenterologije i personalizovanoj medicini [39-40]. Time bismo ne samo pratili globalne trendove, već i pružili našim pacijentima šansu za savremeno i efikasno lečenje zasnovano na najnovijim naučnim saznanjima [35, 38].

REFERENCE

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804–810. doi:10.1038/nature06244
2. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2369–2379. doi:10.1056/NEJMra1600266
3. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489:220–230. doi:10.1038/nature11550
4. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:227–238. doi:10.1038/nrmicro2974
5. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701–712. doi:10.1038/nrn3346
6. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–564. doi:10.1016/j.chom.2015.04.006
7. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691–14696. doi:10.1073/pnas.1005963107
8. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559–563. doi:10.1038/nature12820
9. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–1499. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.009
10. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. doi:10.3402/mehd.v26.26191
11. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic

inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:40–54. doi:10.1038/s41577-019-0198-4

12. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65. doi:10.1038/nature08821

13. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017;356:j831. doi:10.1136/bmj.j831

14. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179. doi:10.1136/bmj.k2179

15. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:35–56. doi:10.1038/s41575-018-0061-2

16. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab*. 2014;20(5):779–786. doi:10.1016/j.cmet.2014.07.003

17. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015;3:31. doi:10.1186/s40168-015-0094-5

18. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502. doi:10.1038/nrgastro.2017.75

19. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(7):391–402. doi:10.1038/s41579-019-0197-7

20. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5359–5371. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5359

21. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10075):1218–1228. doi:10.1016/S0140-6736(17)30182-4

22. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. *JAMA*. 2019;321(2):156–164. doi:10.1001/jama.2018.20046

23. Ding RX, Goh WR, Wu J, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Transl Med*. 2019;17:316. doi:10.1186/s12967-019-2113-5

24. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2002;82(1-4):279–289. doi:10.1023/A:1020620607611

25. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):506–516. doi:10.1038/s41575-021-00440-6

26. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S49–S66. doi:10.1093/advances/nmy063

27. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021. doi:10.3390/nu9091021

28. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(5):479–493. doi:10.1111/apt.14201

29. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus best available therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):761–769. doi:10.1111/apt.14937

30. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-415. doi:10.1056/NEJMoa1205037
31. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, et al. Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. *Gut*. 2019;68(8):1373-1382. doi:10.1136/gutjnl-2018-317842
32. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):102-111. doi:10.3748/wjg.v21.i1.102
33. Bajaj JS, Kakiyama G, Savidge T, et al. Fecal microbiota transplant in cirrhosis reduces gut microbial antibiotic resistance genes: randomized clinical trial. *Hepatology*. 2021;73(5):1531-1543. doi:10.1002/hep.31496
34. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-916. doi:10.1053/j.gastro.2012.06.031
35. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of fecal microbiota transplantation and its potential future role. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):456-464. doi:10.1016/S2468-1253(20)30338-9
36. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145(5):946-953. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.058
37. Allegretti JR, Kassam Z, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: current clinical practice and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(8):737-745. doi:10.1080/17474124.2017.1343663
38. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology*. 2015;149(1):223-237. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.008
39. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology/Healthcare Infection Society guidelines. *Gut*. 2018;67(11):1920-1941. doi:10.1136/gutjnl-2018-316818
40. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017
41. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(8):693-702. doi:10.1097/MCG.0000000000000046
42. Allegretti JR, Fischer M, Sagi SV, Bohm M, Kelly C. Fecal microbiota transplantation delivered via oral capsules achieves comparable results to colonoscopy in recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1807-1815. doi:10.1093/cid/ciz1020
43. Cymbal M, Chatterjee A, Baggott B. Fecal microbiota transplantation: Current evidence and future directions. *Cleve Clin J Med*. 2025;92(7):421-428. doi:10.3949/ccjm.92a.22045
44. Springer Review. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, and Challenges. Springer. 2024.
45. Liu YL, Li X, Chen YC, et al. Fecal microbiota transplantation: application scenarios, efficacy prediction, and factors impacting donor-recipient interplay. *Front Microbiol*. 2025;16:1556827. doi:10.3389/fmicb.2025.1556827