

przez właściciela zwierząt realizowane. Dopiero w takim przypadku można się spodziewać, po kilku lub kilkunastu miesiącach, zdecydowanej poprawy wyników produkcyjnych.

Warto, aby usługodawca, w tym przypadku lekarz weterynarii, zdawał sobie sprawę z żelaznej, nie zawsze obowiązującej w naszym kraju zasady, że cena za usługę musi być adekwatna do jej jakości.

Na pewno trudne, a w zasadzie niemożliwe jest realizowanie przedstawionego planu w oparciu o małe, jednoosobowe lecznice, których właściciele poza usługami na rzecz producentów świń z konieczności muszą zajmować się np. oceną sanitarno-weterynaryjną.

Z pewnością przedstawiona wizja i zachęta do jej realizacji nie odnosi się do chlewni liczących mniej niż 20 loch. W takich obiektach chów świń nie może być opłacalny i prędzej czy później (perspektywa jest raczej krótka) obiekty tego typu przekształcone zostaną na tuczarnie albo zostaną zlikwidowane lub, co byłoby najbardziej właściwe i korzystne dla lekarzy weterynarii, zostaną przejęte przez tych, którzy potrafią prowadzić produkcję w sposób opłacalny.

Dlatego ważne jest zdawanie sobie sprawy z tego, którym klientom należy poświęcić stosowny czas i energię.

Przedstawiona wizja pracy lekarza-konsultanta, zarabiającego godziwie na tym, że stado podstawowe jego klienta jest efektywne i, być może, produkcja jest po raz pierwszy opłacalna, z pewnością może być trudna do pogodzenia w zderzeniu z wieloletnią tradycją, świadomością większości naszych klientów, polskimi uwarunkowaniami i dotychczasową pragmatyką. Niemniej warto podkreślić, że niektórym specjalistom chorób świń doskonale się to udaje.

Nawiązując do tytułu opracowania, można z dużą dozą prawdopodobieństwa stwierdzić, że miejsce lekarza w ochronie produkcji świń zależy przede wszystkim od jego prestiżu w oczach klienta, a także od świadomości usługodawcy, z którym przyszło mu współpracować.

Pewną rolę w omawianym zakresie spełnia również Inspekcja Weterynaryjna, której głównym zadaniem jest monitoring i kontrola chorób zakaźnych zwierząt oraz nadzór nad dobrostanem i bezpieczeństwem żywności. Problem wśród hodowców stanowi różnorodna interpretacja tych samych uregulowań prawnych. Powodem wydaje się zróżnicowane podejście do realizacji kontroli, co związane jest niekiedy z brakiem jednolitych wytycznych co do wykonywania i prowadzenia czynności inspekcyjnych. W sytuacjach incydentalnych może dochodzić do napięć pomiędzy hodowcą a organem Inspekcji Weterynaryjnej dotyczącym różnych interpretacji przepisów prawnych. Może w celu maksymalnej ochrony produkcji uzasadnione byłoby przyjęcie, wzorem wielu krajów UE, zasady, że w przypadkach wątpliwości w interpretacji regulacji prawnej rozstrzygnięcia powinny iść w kierunku ochrony właściciela zwierząt i tylko w skrajnych przypadkach powinny być drastyczne.

Niejednokrotnie prawo unijne, a w szczególności przepisy odnoszące się do dobrostanu zwierząt, nakładają zaostrożone wymagania co do hodowli, ograniczając zakres i skalę produkcji zwierzęcej. Powoduje to obniżenie konkurencyjności towarów pochodzenia zwierzęcego (jaj, mięsa, mleka) w stosunku do tych, które są wyprodukowane poza Unią Europejską.

Podjęcie przedstawionego powyżej niełatwego tematu wynika przede wszystkim z faktu dramatycznie szybkiego zawężania

się pola aktywności i możliwości zarobkowych wolno praktykujących lekarzy weterynarii. Z jednej strony na rynku pracy pojawia się coraz większa liczba absolwentów wydziałów weterynaryjnych, z drugiej zaś pogłowie zwierząt użytkowych ulega istotnemu zmniejszeniu.

W rezultacie dla coraz większej liczby opuszczających mury uczelni lekarzy weterynarii jest coraz mniej pracy.

Nasza grupa zawodowa nie ma w zasadzie wpływu na strategiczne decyzje (a w zasadzie ich brak) związane z rozwojem produkcji zwierząt użytkowych w naszym kraju. Dlatego powinniśmy oddziaływać na to, na co możemy mieć wpływ, w tym przypadku na profesjonalną pomoc tym, którzy są naszymi usługobiorcami.

Piśmiennictwo

1. Pogłowie trzody chlewnej według stanu w końcu listopada 2012 r., GUS, Warszawa 2013.
2. Zwierzęta gospodarskie w 2011 r., GUS, Warszawa 2012.
3. Marquer P.: Pig farming in the EU, a changing sector. *Statistics in focus* 8/2010.
4. Użytkowanie gruntów, powierzchnia zasiewów i pogłowie zwierząt gospodarskich w 2011 r., GUS, Warszawa 2011.
5. Zwierzęta gospodarskie i wybrane elementy metod produkcji zwierzęcej. Powszechny spis rolny 2010, GUS, Warszawa 2011.
6. Małkowski J., Rycombel D. Zawadzka D.: Aktualny i przewidywany stan rynku wieprzowiny. *Rynek Mięsa* 2012, 43, 5-17.
7. *Pig Cost of Production in Selected Countries*. Agriculture and Horticulture Development Board, BPEX, Stoneleigh Park, Kenilworth 2010.
8. Pejsak Z.: Przyczyny gwałtownego spadku pogłowia trzody chlewnej w Polsce. *Trzoda Chlewna* 2012, nr 3, 12-17.
9. Pejsak Z., Dors A., Czyżewska E.: Błędy w organizacji, zarządzaniu produkcją i ochronie zdrowia świń – ważna przyczyna nieopłacalnej produkcji świń w Polsce. *Konferencja „Problemy w produkcji świń na Lubelszczyźnie”* Monografia, Puławy, 24 października 2012, s. 56-63.

Prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, Państwowy Instytut Weterynaryjny, al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: Pejsak@piwet.pulawy.pl

Etiopatogeneza nieswoistych zapaleń jelit u psów

Anna Kołodziejska-Sawerska, Andrzej Rychlik

z Katedry Diagnostyki Klinicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie

Nieswoiste zapalenie jelit u psów (inflammatory bowel disease – IBD) jest grupą przewlekłych enteropatii, charakteryzujących się długotrwałymi lub nawracającymi objawami ze strony przewodu pokarmowego o niewyjaśnionej przyczynie. Powiązane jest to ze zmianami strukturalnymi oraz histopatologicznymi na terenie

błony śluzowej jelit cienkich oraz grubych, w postaci nacieków komórkowych błony śluzowej jelita w okolicy blaszki właściwej (1, 2, 3, 4, 5, 6). Klasyfikacja nieswoistych zapaleń jelit jest uzależniona od dominującego typu komórek zapalnych występujących w blaszce właściwej (*lamina propria*) błony śluzowej jelit (3, 4, 7, 8, 9).

Najczęściej spotykanymi formami tego schorzenia są: limfocytarno-plazmocytarne zapalenie jelit cienkich (LPE), limfocytarno-plazmocytarne zapalenie jelit cienkich i okrężnicy, limfocytarno-plazmocytarne zapalenie okrężnicy (LPC) oraz eozynofilowe zapalenie żołądka, jelit cienkich i okrężnicy (EGE; 4, 10). Stan zapalny może obejmować obszar jelit od dwunastnicy do jelita grubego, choć u psów zmiany zapalne znacznie częściej, bo aż w 75% przypadków, lokalizują się w przednim odcinku jelita cienkiego (11, 12).

Etiologia nieswoistych zapaleń jelit u psów pozostaje nie do końca zdefiniowana. Uważa się, że na rozwój nieswoistego zapalenia jelit u psów wpływają złożone interakcje między czynnikami

Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease in dogs

Kołodziejska-Sawerska A., Rychlik A.

Department of Clinical Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, University of Warmia and Mazury in Olsztyn

The aim of this paper was to present etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs. Inflammatory bowel disease belongs to the group of chronic enteropathies characterized by persistent or recurrent gastrointestinal symptoms of unknown etiology, associated with histopathological lesions within the mucosal membrane of large and small intestine. Etiology of canine IBD is not fully understood. Recent studies suggested that IBD in dogs is a multifactorial disease. It has been assumed that major role in the pathogenesis of IBD play: genetic susceptibility (NOD2 gene polymorphism in German shepherds), disturbances in the composition of residual intestinal flora associated with reduction of probiotic bacteria (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.) and increase of potentially pathogenic microbes (*Escherichia coli*, *Bacteroides* spp.) and also immune-mediated damage to the gut wall. Since the intestinal microflora consists in a large part of ciliated bacteria, it is possible that interaction between flagellin and TLR5 (Toll-like receptor 5), a member of pathogen recognition pattern receptors (PRRs) of inflammatory cells may play important role in the pathogenesis of canine IBD by stimulating expression of inflammatory cytokines. In recent years much attention was focused on the role of immune disorders in canine IBD development.

Keywords: inflammatory bowel disease (IBD), dysbiosis, Toll-like receptors (TLR), flagellin, cytokines, dogs.

środowiskowymi, bakteryjnymi, predyspozycje genetyczne, uboczne działanie niektórych leków i zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych (1, 2, 6, 11, 12, 13, 14, 15, 16). W patogenezie choroby największą rolę przypisuje się utracie tolerancji na endogenną mikroflorę, antygeny pokarmowe lub antygeny własne, które powodują przewlekły stan zapalny na terenie przewodu pokarmowego (17, 18). Przełamanie przepuszczalności bariery błony śluzowej oraz rozregulowanie układu immunologicznego na terenie jelit doprowadza w konsekwencji do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej (9, 11, 19, 20).

Według najnowszych doniesień etiopatogeneza nieswoistych zapaleń jelit obejmuje 3 współreagujące ze sobą elementy (1, 2, 21):

1. Osobniczą, genetyczną wrażliwość na rozwój choroby (polimorfizm genów NOD2/CARD15 oraz nadmierna ekspresja cząstki adhezyjnej CEACAM6 u ludzi; polimorfizm genów NOD2 u owczarków niemieckich).

- Zaburzenia składu rezydentnej flory jelita związane ze spadkiem liczby bakterii probiotycznych (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) i wzrostem liczby drobnoustrojów potencjalnie chorobotwórczych (*Escherichia coli*, *Bacteroides*), które może indukować odczyn zapalny.
- Immunologiczne uszkodzenia błony śluzowej jelit.

Predyspozycje genetyczne rozwoju nieswoistych zapaleń jelit

Postępy w analizie genetycznej nieswoistego zapalenia jelit u ludzi pojawiły się za sprawą badań nad zjawiskiem polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism – SNP) oraz genu kandydującego (candidate gene – CG), jak również dzięki badaniom wykorzystującym transgeniczne modele zapaleń jelit u myszy. Badania te doprowadziły do identyfikacji kilku genów (NOD2/CARD15, IBD5, IL23R, SLC22A4/5 – OCTN1 i OCTN2, ATG16L1, IRGM), które przyczyniają się do zwiększania podatności na chorobę poprzez oddziaływanie na barierę immunologiczną oraz odporność wrodzoną i swoistą (22, 23, 24).

W chorobie Leśniowskiego-Crohna podatność genetyczna jest silnie powiązana z odpornością wrodzoną, czego przykładem są mutacje genu odporności wrodzonej NOD2/CARD15. Mutacje te w obecności mikroflory jelitowej mogą prowadzić do zwiększonej produkcji cytokin w błonie śluzowej jelita oraz spowolnienia działania bakteriobójczego, tym samym sprzyjając rozwojowi stanu zapalnego w jelitach (25, 26). Predyspozycja genetyczna określonych ras psów oraz odpowiedź kliniczna na antybiotyki (bokserzy i owczarki niemieckie) wskazuje na istnienie podobnej interakcji między podatnością gospodarza a mikroflorą jelitową u psów (12, 27, 28, 29). Analiza całego genomu wykazała związany z chorobą polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) w genie NCF2 uczestniczącym w likwidowaniu bakterii wewnątrzkomórkowych (30). Prace przeprowadzone na owczarkach niemieckich wykazały istnienie powiązanych z nieswoistym zapaleniem jelit polimorfizmów w receptorze odporności wrodzonej TLR-5 oraz udowodniły, że w porównaniu ze zdrowymi chartami rasy greyhound występował u nich podwyższony poziom ekspresji genu TLR-2 oraz obniżony poziom ekspresji genu TLR-5 (31). Ponadto w eksonie 4 psiego genu NOD2 wykryto 3 niesynonimiczne polimorfizmy pojedynczych nukleotydów. Genotyp heterozygotyczny dla wszystkich 4 polimorfizmów w genie NOD2 znacznie częściej jest spotykany w populacjach psów z nieswoistym zapaleniem jelit niż w grupach kontrolnych

(31). Podobne rezultaty uzyskano także dla innych ras psów: genotyp heterozygotyczny dla wszystkich 4 polimorfizmów znacznie częściej występował w populacji psów z nieswoistym zapaleniem jelit niż w populacji kontrolnej ras innych niż owczarek niemiecki (32). Wyniki te potwierdzają, że zaburzenia genetyczne odporności wrodzonej, odpowiadające za nieprawidłowe wykrywanie i eliminację bakterii jelitowych, leżą u podstawy reakcji na antybiotyki u owczarków niemieckich i bokserów.

Badania nad etiologią nieswoistego zapalenia jelit u psów wskazują, że wzajemne oddziaływania pomiędzy czynnikami genetycznymi a mikroflorą bakteryjną jelit mają kluczowe znaczenie dla rozwoju choroby wskutek nieprawidłowej odpowiedzi układu immunologicznego na bakterie komensalne bytujące na terenie przewodu pokarmowego. Obserwacja ta znajduje potwierdzenie w identyfikacji kilku ras psów predysponowanych do specyficznych form nieswoistego zapalenia jelit, np. choroba immunoproliferacyjna jelit (immunoproliferative enteropathy) u psów rasy basenji, enteropatia wysiękowa (protein-losing enteropathy – PLE) u terierów pszenicznych (soft-coated wheaten terriers) oraz ziarniniakowe zapalenie okrężnicy (granulomatous colitis – GC) u bokserów (33, 34, 35, 36, 37; **tab. 1**). Badania GWAS (genome-wide association study) wykazały istnienie polimorfizmu pojedynczych nukleotydów powiązanych z ziarniniakowym zapaleniem okrężnicy u bokserów, które mogą mieć wpływ na niszczenie bakterii (1). Wyniki tych badań mogą stanowić wyjaśnienie obecności *Escherichia coli* w makrofachach błony śluzowej jelit u psów z ziarniniakowym zapaleniem okrężnicy oraz ustąpienie objawów po zastosowaniu terapii antybiotykowej (38).

Bakteryjne mikrośrodowisko jelitowe a rozwój nieswoistych zapaleń jelit

Mimo że bakterie jelitowe odgrywają kluczową rolę w rozwoju nieswoistych zapaleń jelit u ludzi i zwierząt, szczegółowa charakterystyka mikroflory bakteryjnej odpowiadającej za reakcję zapalną pozostaje nieznana. Dane badawcze wskazują, że zmieniony skład flory bakteryjnej jelit (dysbioza) odgrywa kluczową rolę w przebiegu procesu zapalnego u psów z nieswoistym zapaleniem jelit. Zaobserwowano, że podawanie tylozyny w dawkach terapeutycznych powoduje złagodzenie klinicznego przebiegu choroby u psów (28). Zastosowanie analizy sekwencyjnej 16S rDNA w połączeniu z fluorescencyjną hybrydyzacją *in situ* (FISH) umożliwiło wykrycie obecności inwazyjnych szczepów *E. coli* w błonie śluzowej okrężnicy u bokserów z ziarniniakowym zapaleniem okrężnicy (27). Szczegółowa

analiza fenotypu oraz porównawcza analiza genetyczna potwierdziły zaskakujące podobieństwo między izolatami AIEC (adherent-invasive *Escherichia coli*) pobranymi od bokserów z ziarniniakowym zapaleniem okrężnicy a izolatami AIEC pobranymi z tkanek jelita krętego ludzi z chorobą Leśniowskiego-Crohna (39). Wyeliminowanie inwazyjnych szczepów *E. coli* u bokserów ziarniniakowym zapaleniem okrężnicy wiąże się z remisją choroby, co wskazuje na związek przyczynowy (38, 40). Remisja kliniczna jest skorelowana ze zniszczeniem inwazyjnych szczepów *E. coli* poprzez terapię antybiotykową fluorochinolonami (33, 38). Badania wykazują, że rozwój nieswoistego zapalenia jelit jest powiązany z zastąpieniem w mikrobiomie Gram-dodatnich bakterii *Firmicutes* (zwłaszcza Clostridiaceae) bakteriami Gram-ujemnymi *Proteobacteria* (zwłaszcza Enterobacteriaceae; 17, 39, 41). Badania nad owczarkami niemieckimi z enteropatią wrażliwą na antybiotyki (ARE) wskazują na zwiększoną obecność bakterii *Lactobacillales* w porównaniu do populacji kontrolnej psów rasy greyhound (31, 42). W doświadczeniu tym wykazano złożoną, zmienną dysbiozę u psów z enteropatią reagującą na tylozynę (31, 42). Wciąż niejasna pozostaje kwestia, czy zmiany składu flory bakteryjnej, bytująca na ścianie jelit (nieinwazyjna flora rezydentna) oraz flory, która porusza się swobodnie (flora luminalna) u psów z limfocytarno-plazmocytnym zapaleniem jelit stanowią przyczynę, czy skutek stanu zapalnego, jednak odkrycie zmian w mikrobiomie jelitowym otwiera nowe perspektywy dla terapii nieswoistego zapalenia jelit.

Adherentno-inwazyjne szczepy *Escherichia coli* (AIEC) w nieswoistych zapaleniach jelit

Szereg badań wskazuje, że pałeczki *Escherichia coli* stanowią dominujący gatunek flory kolonizującej jelito grube u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit oraz przejawiają liczebnie nad innymi gatunkami

bakterii tlenowych i beztlenowych (39, 43, 44, 45). Według przeprowadzonych badań ogniska zmienionej zapalnie tkanki jelita u ludzi z chorobą Leśniowskiego-Crohna skolonizowane były przez wnikaćce w głębsze warstwy jelita szczepy *E. coli*, których obecność korelowała ze stopniem natężenia choroby (39). Szczepy *E. coli* izolowano z 65% biopłatów pobranych z przewlekłych zmian zapalnych i z 100% biopłatów uzyskanych z wczesnych zmian zapalnych błony śluzowej jelit (43). Udział *E. coli* w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit u ludzi oraz psów potwierdzają badania serologiczne, ponieważ w surowicach większości pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit wykryto obecność przeciwciał aglutynujących klas IgM i IgG dla antygenów somatycznych O14 oraz O119 *E. coli* (46).

Szczepy *Escherichia coli* izolowane z błony śluzowej jelit ludzi z chorobą Leśniowskiego-Crohna różnią się od szczepów kolonizujących jelito grube osób zdrowych oraz dobrze scharakteryzowanych enteropatogennych szczepów *E. coli* (47). Związane z nieswoistym zapaleniem jelit szczepy *E. coli* określane są jako nowy patotyp adherentno-inwazyjnych *E. coli* (adherent-invasive *Escherichia coli* – AIEC). Szczepy AIEC posiadają specyficzne cechy (39, 49, 50), które:

- predysponują je do kolonizacji błony śluzowej jelita pacjentów z IBD,
- umożliwiają im inwazję do enterocytów i makrofagów blaszki podstawnej błony śluzowej jelita,
- indukują w błonie śluzowej jelita silną odpowiedź immunologiczną z uwalnianiem czynnika martwicy nowotworów TNF- α (tumor necrosis factor α) i powstaniem ziarniniaków (ryc. 1).

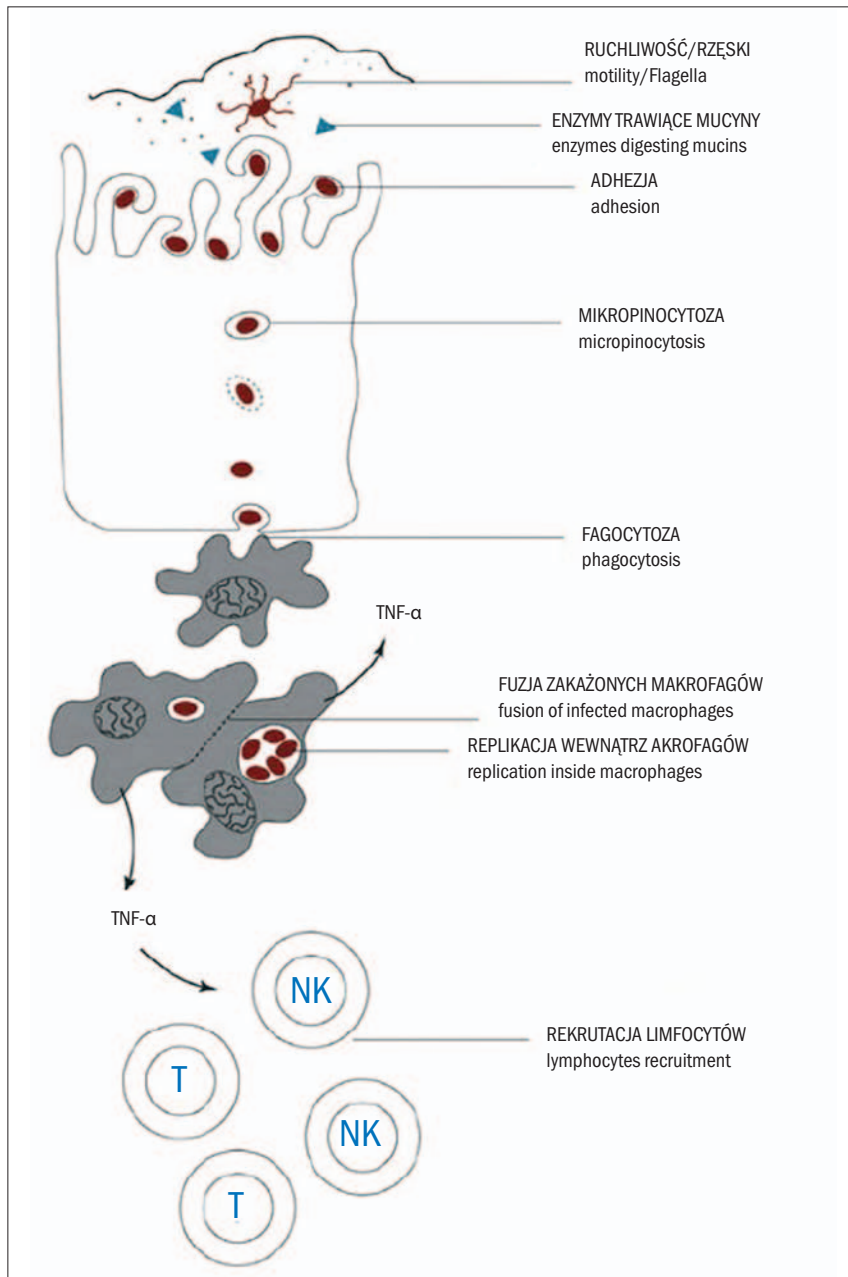
Zdolność adhezji do enterocytów jest podstawowym czynnikiem wirulencji drobnoustrojów związanych z zakażeniami przewodu pokarmowego. Chorobotwórcze szczepy *E. coli* mogą wytwarzać fimbrialne (fimbrie typu 1) i afimbrialne czynniki adhezji. 53–62% szczepów *E. coli* izolowanych

z biopłatów błony śluzowej jelita pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przylega do komórek nabłonka jelita, przy czym 80% z nich do zróżnicowanych, podobnych do dojrzalego nabłonka jelita grubego, komórek linii Caco-2 (51). Tylko 5–6% szczepów *E. coli* izolowanych od ludzi zdrowych posiada tę właściwość. Nadmierna kolonizacja błony śluzowej jelita przez adherentno-inwazyjne *E. coli* w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit jest spowodowana nadekspresją cząstki adhezyjnej CEACAM6, która stanowi receptor dla adhezyny *E. coli* (fimbrii typu 1; 52). W badaniach *in vitro* zaobserwowano również, że adhezja AIEC do enterocytów indukuje w nich nadekspresję cząstek MICA (MHC class I chain-related gene A), które aktywnie uczestniczą w odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T i komórek NK. Ekspresja MICA na komórkach nabłonka stymulowana jest bodźcami indukującymi stres (53). Cząstki MICA są ligandami dla komórek NK, dlatego wiązanie NK z komórką prezentującą MICA może prowadzić do jej lizy i indukcji odczynu zapalnego (ryc. 2).

Escherichia coli należące do patotypu adherentno-inwazyjnych, chociaż wykazują zdolność inwazji do enterocytów i szeregu innych jelitowych linii komórkowych, nie posiadają determinant inwazyjności charakterystycznych dla znanych, inwazyjnych pałeczek Gram-ujemnych: EIEC (enteroinwazyjne szczepy *E. coli*), EPEC (enteropatogenne szczepy *E. coli*), DAEC (szczepy *E. coli* przylegające do nabłonka w sposób rozsienny) lub *Shigella* (52). Mechanizm inwazji adherentno-inwazyjnych *E. coli* do enterocytów polega na aktywnej internalizacji (na drodze podobnej do pinocytozy) tych pałeczek przez komórki nabłonka, na powierzchni których przed „pobranie” bakterii pojawiają się liczne wypustki (pseudopodia) otaczające przylegającą bakterię, a następnie zlewające się z błoną cytoplazmatyczną. Inwazyjne drobnoustroje, aby dostać się do wnętrza komórki, aktywują szlaki transdukcji indukujące takie zmiany w cytoszkieletie komórki, które umożliwiają jej fagocytozę

Tabela 1. Rasy psów predysponowane do enteropatii

| Rasa | Fenotyp | Uwarunkowania genetyczne |
|---|---|-------------------------------------|
| Seter irlandzki | enteropatia związana z nadwrażliwością na gluten (gluten-sensitive enteropathy) | autosomalne recesywne |
| Owczarek niemiecki | enteropatia wrażliwa na antybiotyki (antibiotic responsive enteropathy – ARE) | niedobór IgA SNP: TLR-5, NOD2 |
| Basenji | choroba immunoproliferacyjna jelit cienkich (immunoproliferative enteropathy / immunoproliferative small intestine disease) | – |
| Lundehund | enteropatia woskowata (protein-losing enteropathy – PLE) | – |
| Yorkshire terrier | – | – |
| Rottweiler (Europa) | enteropatia woskowata (protein-losing enteropathy – PLE) | – |
| Terier pszeniczny (soft-coated wheaton terrier) | enteropatia woskowata (protein-losing enteropathy – PLE) | wspólny męski przodek |
| Shar-pei | niedobór kobalaminy (B12) | autosomalne recesywne, chromosom 13 |
| Bokser / buldog francuski | ziarniniakowe zapalenie okrężnicy (granulomatous colitis – GC) / wrzodzące histiocytarne zapalenie okrężnicy (histiocytic ulcerative colitis – HUC) | SNP: NCF2 |



Ryc. 1. Model roli adherentno-inwazyjnych *E. coli* (AIEC) w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit (wg 110)

różnych cząstek. Inwazja adherentno-inwazyjnych *E. coli* przypomina sposób inwazji pałeczek *Salmonella* i *Shigella*. Mechanizm „wzburzenia” błony cytoplazmatycznej komórki charakterystyczny dla pałeczek *Salmonella* i *Shigella* polega na indukowanej przez bakterie reorganizacji cytoszkieletu aktywnego z utworzeniem na powierzchni komórek licznych zagłębieni i wypustek, między które dostają się bakterie, aby stopniowo zanurzyć się w cytozolu komórki. Szczypty adherentno-inwazyjnych *E. coli* przekraczają barierę nabłonka i osiągają głębsze warstwy błony śluzowej jelita, gdzie drobnoustroje te mogą wchodzić w interakcje z rezydentnymi makrofagami; stanowią również stałe źródło antygeny stymulujące komórki układu immunologicznego (makrofagi, komórki dendrytyczne) (54). Szczypty *E. coli* izolowane z przypadków choroby

Leśniowskiego-Crohna indukowały zmiany w białkach cytoszkieletu enterocytów, których efektem było zniszczenie ciasnych połączeń międzykomórkowych, co może ułatwić translokację bakterii ze światła jelita (55). Inwazyjnym zakażeniami adherentno-inwazyjnych *E. coli* sprzyjają także mutacje w obrębie NOD2, które odpowiadają za nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na inwazujące bakterie, co z kolei umożliwia ich kumulację w głębszych warstwach błony śluzowej jelita (56, 57).

Adherentno-inwazyjne *E. coli* mogą przeżywać i replikować się w obrębie makrofagów. W ten sposób przewlekle stymulują makrofagi, co ostatecznie doprowadza do aktywacji limfocytów T. W przeciwieństwie do innych inwazyjnych patogenów adherentno-inwazyjne *E. coli* nie indukują śmierci zakażonych makrofagów na drodze

apoptozy i pozostają w obrębie dojrzałego fagolizosomu, w którym się namnażają (58). Adherentno-inwazyjne *E. coli* są pierwszym przykładem pałeczek Gram-ujemnych zdolnych do przeżywania w tak niekorzystnych warunkach, jakie panują w obrębie fagolizosomu, to jest w kwaśnym odczynie środowiska w obecności enzymów proteolitycznych (58, 59). Ciągła stymulacja makrofagów przez namnażające się w ich wnętrzu adherentno-inwazyjnych *E. coli* i uwalnianie przez nie dużych ilości TNF- α może prowadzić do powstania ziarniniakowego zapalenia błony śluzowej jelita, będącego charakterystyczną cechą choroby Leśniowskiego-Crohna u ludzi (58) oraz ziarniniakowego zapalenia okrężnicy u bokserów (27). W najnowszych doniesieniach stwierdzono obecność DNA *E. coli* w 80% badanych bioptatów z ziarniniaków (60). *E. coli* izolowano również ze wszystkich badanych ziarniniaków pobranych od psów z ziarniniakowym zapaleniem jelita grubego (61). W badaniach *in vitro* wykazano, że adherentno-inwazyjne *E. coli* indukują agregację zakażonych makrofagów, a następnie ich fuzję z utworzeniem syncytiów histopatologicznie podobnych do ziarniniaków we wczesnych stadiach choroby Leśniowskiego-Crohna (62).

Receptory Toll-podobne (TLR) w nieswoistych zapaleniach jelit

Pierwotnym zadaniem mechanizmów odpowiedzi wrodzonej jest odróżnienie potencjalnych czynników zakaźnych od antygenów własnych lub należących do fizjologicznej flory organizmu. Jest to realizowane przez szereg receptorów, wśród których receptory Toll-podobne (TLR) pełnią kluczową rolę (ryc. 3). Należą one do receptorów rozpoznających wzorce molekularne (pattern recognition receptors – PRR). Receptory PRR wykrywają określone struktury specyficznych cząsteczek występujących na powierzchni drobnoustrojów, tzw. wzorców molekularnych związanych z patogenami (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) i zapoczątkowują nieswoistą odpowiedź odpornościową, aktywując jednocześnie mechanizmy prowadzące do odpowiedzi swoistej (63). Odkrycie rodziny receptorów TLR wykazało, że w obrębie odporności wrodzonej funkcjonują złożone systemy rozpoznawania struktur powierzchniowych i wewnętrznych drobnoustrojów, których aktywacja prowadzi do uruchomienia mechanizmów odporności wrodzonej i uczestniczy w kształtowaniu odporności nabytej (64, 65).

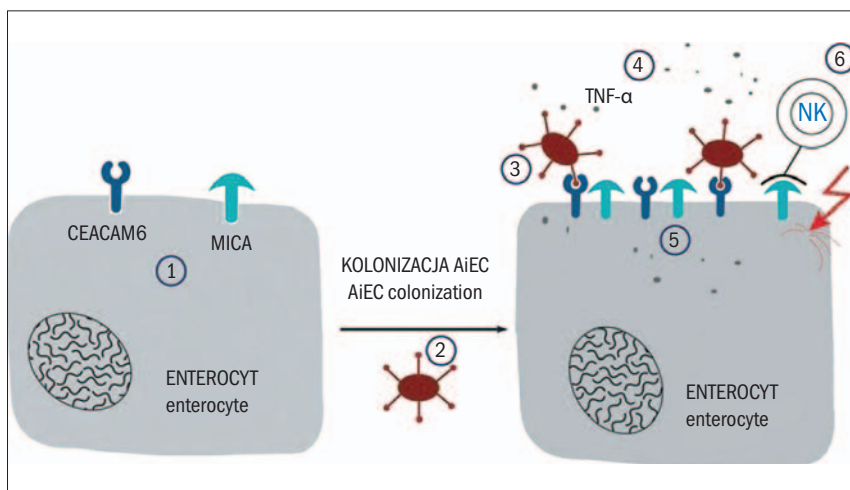
Receptory TLR wykazują różną swoistość wiązania ligandów. Ligandy receptorów TLR można zaliczyć do 3 głównych klas cząsteczek (65):

- kwasów nukleinowych (rozpoznawane przez cząsteczki TLR-3, TLR-7, TLR-9, TLR-10);
 - lipidów/ liposacharydów/ lipopeptydów (TRL-4, TLR-1/2, TLR-2/6);
 - białek (TLR-5, wiążący się z flageliną oraz TLR-11, wiążący się z profilino-podobnym białkiem *Toxoplasma gondii*).
- Receptory TLR ulegają ekspresji na komórkach kontaktujących się bezpośrednio lub pośrednio z drobnoustrojami i substancjami pochodzenia zewnętrznego obecnymi w świetle przewodu pokarmowego (ryc. 4). Receptory te biorą udział w obronie organizmu gospodarza przeciw patogenom poprzez (63):

- rozpoznanie molekularnych wzorców obcych na powierzchni drobnoustrojów;
- indukcję efektorowych procesów przeciwdrobnoustrojowych;
- pobudzenie wydzielania cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych (proces łączący odporność wrodzoną z odpornością nabytą).

Obecność rzęsek, organelli motorycznych zbudowanych z filamentów utworzonych przez białko flagelinę, umożliwia bakteriom chemotaksję, adhezję i inwazję tkanek gospodarza. Rzęski pełnią znaczącą rolę w wirulencji wielu chorobotwórczych bakterii (*Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*) (66). W budowie rzęski bakteryjnej wyróżnia się 3 podstawowe struktury: ciało podstawowe działające napędowo, obrotowy „hak” zakotwiczony w błonie oraz helikalnie zbudowany filament określane jako rzęska (67, 68). Filament rzęskowy zbudowany jest z 20 tysięcy podjednostek flageliny, białka o masie cząsteczkowej od 28 do 50 kDa wydzielanego przez kanał centralny organellum i włączonego do filamentu w jego końcowej części (67).

Proces uwalniania flageliny przez bakterie podczas kolonizacji tkanek ma kluczowe znaczenie dla odpowiedzi związanej z TLR-5. Część bakterii „zrzuca” rzęski, gdy organellum to nie jest potrzebne (np. po wnikięciu do komórki gospodarza). Rzęska może być także usunięta z powierzchni bakterii przez enzymy proteolityczne gospodarza lub substancje powierzchniowo czynne (66). Flagelina jest uwalniana do środowiska w postaci monomeru, tylko taka postać flageliny wykazuje zdolność wiązania z receptorami TLR-5 (69). Należy podkreślić, że flageliny różnych bakterii wykazują różny wpływ na układ odpornościowy. Flageliny najbardziej powszechnych rodzajów bakterii (*E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Listeria*, *Clostridium*) aktywują receptory TLR-5 i układ immunologiczny,

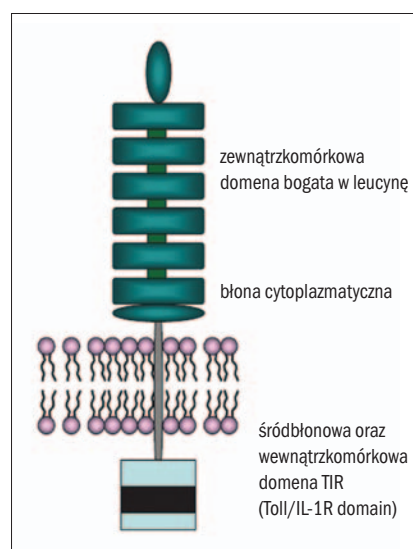


Ryc. 2. Inwazja AiEC do enterocytów i makrofagów blaszki podstawnej błony śluzowej jelita indukująca rekrutację limfocytów (wg 110)

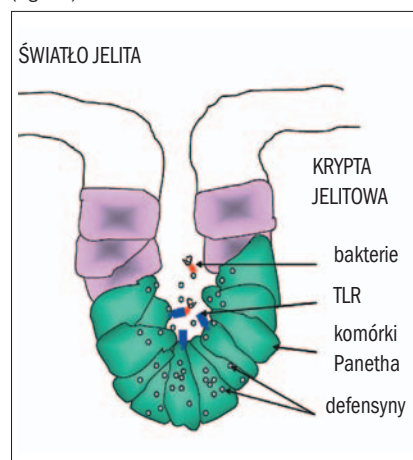
Objaśnienia: Wysoka ekspresja cząstek CEACAM6 oraz obecność cząstek MICA na powierzchni enterocytów błony śluzowej jelita w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit. Obecność cząstek adhezyjnych CEACAM6, które umożliwiają kolonizację AiEC. Reakcja adhezyny AiEC (fimbrii typu 1) z CEACAM6 indukująca zmiany w cytoszkielecie enterocytów odpowiedzialna za wzrost przepuszczalności nabłonka jelita i możliwość inwazji *E. coli* w głąb błony śluzowej oraz nadekspresję cząstek MICA. Sekrecja dużych ilości TNF- α przez makrofagi blaszki podstawnej stymulująca nadekspresję CEACAM6. Nadekspresja cząstek MICA i CEACAM6 na powierzchni enterocytów. Interakcja limfocytów NK z cząstkami MICA i liza enterocytów

natomiast flageliny takich rodzajów bakterii, jak *Campylobacter* lub *Helicobacter* nie są rozpoznawane przez TLR-5, co może być istotne dla ich zdolności kolonizacji tkanek gospodarza (70).

Wśród głównych czynników uczestniczących w etiopatogenezie nieswoitego zapalenia jelit (genetycznych, środowiskowych, immunologicznych) największe znaczenie przypisuje się zaburzeniom równowagi immunologicznej w obrębie układu limfatycznego błony śluzowej jelita (gut-associated lymphoid tissue – GALT) w kontekście ciągłego napływu ze światła jelita różnorodnych antygenów, a szczególnie cząstek PAMP drobnoustrojów flory jelitowej. W warunkach prawidłowych komórki układu GALT wykazują tolerancję w stosunku do antygenów drobnoustrojów komensalnych i reaktywność w stosunku do antygenów bakterii chorobotwórczych. Chociaż nieznanne są antygeny generujące odpowiedź immunologiczną w nieswoistym zapaleniu jelit, wydaje się, że rozwój procesu zapalnego wywołany jest zaburzoną pierwotnie funkcją układu immunologicznego wobec składników prawidłowej flory jelitowej, które przy zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej mogą przełamywać stan tolerancji immunologicznej (71). Ponieważ znaczną część flory jelitowej stanowią bakterie urzęsione (*E. coli*, *Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium*, *Pseudomonas*), a ponadto w nieswoistym zapaleniu jelit dochodzi do zmian w ilości i lokalizacji wielu różnych bakterii (72), można przypuszczać, że w patogenezie choroby istotną rolę mogą odgrywać flagelina i receptory TLR-5.



Ryc. 3. Schemat budowy receptora Toll-podobnego (wg 111)



Ryc. 4. Schemat budowy krypty jelitowej (wg 111), TLR – receptor Toll-podobny

Wykazano, że u myszy pozbawionych genu TLR-5 dochodzi do spontanicznego rozwoju zapalenia jelita grubego, co wskazuje, że w prawidłowych warunkach oddziaływania flageliny-TLR-5 mogą mieć charakter interakcji chroniących przed progresją stale obecnego w błonie śluzowej jelita grubego słabo nasilonego odczynu o charakterze miejscowego zapalenia (73). Natomiast u normalnych myszy po podaniu flageliny wystąpiła silna odpowiedź komórkowa i humoralna, której jednak nie towarzyszyło zapalenie jelit (74). Zaobserwowano także, że flagelina chroni enterocyty przed apoptozą (75), a podawana dootrzewnowo myszom nie powodowała silnej reakcji zapalnej oraz chroniła zwierzęta przed testowanymi toksynami, patogenami i promieniowaniem jonizującym (76, 77).

Dostępne dane wskazują na odmienny udział flageliny i TLR-5 w patogenezie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna. Wykazano obniżoną ekspresję receptora TLR-5 w biopsjach błony śluzowej jelita pacjentów z UC w porównaniu do biopsji pacjentów z grupy kontrolnej (78). Uważa się, że zmniejszenie ilości receptorów TLR-5 na podstawno-bocznej domenie błony komórkowej enterocytów w warunkach nasilonego zapalenia może stanowić adaptacyjną odpowiedź wobec zwiększonej ilości cząsteczek flageliny między enterocytami w warunkach zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej (78). Flagelina i TLR-5 mogą stanowić istotny czynnik w patogenezie choroby Leśniowskiego-Crohna. Wykazano, że w większości surowic pacjentów występują w wysokim mianie przeciwciała przeciwko flagelinie (79). U części chorych wykryto przeciwciała skierowane przeciwko jednej z dominant antygenowych flageliny, które rozpoznawało TLR-5 jako własny antygen, co wskazuje na możliwość udziału

odpowiedzi autoimmunologicznej w tym schorzeniu (80).

W badaniach dotyczących owczarków niemieckich z nieswoistym zapaleniem jelit wykryto nieprawidłowy skład flory drobnoustrojów zasiedlających jelita. Odkrycie to było powiązane z odpowiednio podwyższoną i obniżoną ekspresją receptorów rozpoznających wzorce molekularne TLR-4 oraz TLR-5 u owczarków niemieckich z nieswoistym zapaleniem jelit w porównaniu do zdrowych chartów rasy greyhound (31). Wykorzystując wysokoprzepływową metodę genotypowania SNP (single nucleotide polymorphism), zbadano możliwość wpływu wariantów allelicznych receptorów rozpoznających wzorce molekularne TLR-2, TLR-4 oraz TLR-5 na nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na florę bakteryjną jelit u GSD. Zidentyfikowano 3 niesynonimiczne polimorfizmy SNP w genie TLR-5 oraz 2 niesynonimiczne polimorfizmy SNP w genie TLR-4 (32). Wykazano również, że polimorfizmy te w istotny sposób powiązane są z występowaniem nieswoistego zapalenia jelit u owczarków niemieckich. Ponadto odkryto liczne polimorfizmy pojedynczych nukleotydów w genie NOD2 u owczarków niemieckich oraz innych ras psów z nieswoistym zapaleniem jelit, co wskazuje, że mutacje NOD2 przyczyniają się do rozwoju przewlekłych zapaleń przewodu pokarmowego w heterogenicznych populacjach psów (32).

Rolę upośledzonej odporności wrodzonej w nieswoistych zapaleniach jelit potwierdza wzrost ekspresji receptorów TLR-2, TLR-4 oraz TLR-9 w błonie śluzowej dwunastnicy i okrężnicy u psów z nieswoistym zapaleniem jelit w porównaniu do zdrowych klinicznie psów rasy beagle (81). Ponadto u psów z nieswoistym zapaleniem jelit o ciężkim natężeniu stwierdzono podwyższony poziom ekspresji receptorów TLR-2 w błonie śluzowej dwunastnicy (82), co korelowało z wskaźnikiem aktywności

nieswoistego zapalenia jelit u psów CIB-DAI (canine inflammatory bowel disease activity index).

Cytokiny w nieswoistych zapaleniach jelit

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się zaburzeniom immunologicznym w nieswoistych zapaleniach jelit (83), a główną rolę przypisuje się cytokinom (tab. 2). Uważa się, że zaburzenie odpowiedzi immunologicznej na antygeny pochodzące z przewodu pokarmowego (drobnoustroje, składniki pokarmowe) prowadzi do zaburzonej odpowiedzi zapalnej z powstaniem niespecyficznych uszkodzeń tkanki jelitowej i nacieku komórek zapalnych (1, 2). Kontaktowe oddziaływanie antygenów ze ścianą jelita może doprowadzić do uszkodzenia jego bariery śluzówkowej, co ułatwia wnikanie antygenów bakteryjnych i/lub pokarmowych do głębszych warstw jelita. Rozwija się miejscowa reakcja zapalna z nieswoistym uszkodzeniem tkanki jelitowej. Dochodzi do uruchomienia kaskady kwasu arachidonowego z uwalnianiem mediatorów procesu zapalnego: prostaglandyn, leukotrienów, tromboksanu oraz wolnych rodników (84). Aktywowane komórki linii B syntetyzują immunoglobulinę, a pobudzone limfocyty T pomocnicze (Th) zwiększają wytwarzanie cytokin, które regulują odpowiedź immunologiczną (85, 86, 87, 88). Wynikiem braku równowagi między cytokinami prozapalnymi oraz cytokinami przeciwzapalnymi są zaburzenia jelitowych mechanizmów immunologicznych (89, 90, 91).

Obecnie uważa się, że to cytokiny odgrywają główną rolę w nieswoistych zapaleniach jelit. Cytokiny to glikoproteiny o masie cząsteczkowej od kilku do kilkunastu kDa, są uwalniane przez aktywowane komórki różnych tkanek, np. komórki nabłonka przewodu pokarmowego. Stanowią one sieć rozbudowanego systemu regulacji wielu układów, wpływają na funkcjonowanie układu nerwowego i tkanki łącznej, regulują różnorodne procesy: proliferację, różnicowanie oraz ruchliwość komórek. Posiadają one właściwości hormonopodobne, biorą udział w procesach krwiotworzenia, wpływają na funkcje wszystkich komórek w organizmie i warunkują ich wzajemne oddziaływanie, są mediatorami procesów zapalnych i odpowiedzi immunologicznej oraz procesów naprawy i gojenia się tkanek (89, 90, 92, 93, 94, 95). Ze względu na ich właściwości dzieli się je na cytokiny prozapalne i przeciwzapalne (90, 96). Rola cytokin prozapalnych w nieswoistych zapaleniach jelit polega na inicjowaniu, nasilaniu i podtrzymywaniu procesu zapalnego. Należą do nich: IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23,

Tabela 2. Biologicznie aktywne czynniki odpowiedzialne za rozwój nieswoistych zapaleń jelit u ludzi i psów

| | |
|--|--|
| Czynniki wzrostu (growth factors) | <ul style="list-style-type: none"> - transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor beta – TGF-β) - czynnik aktywujący płytki krwi (platelet-activating factor – PAF) - czynnik wzrostu keratynocytów (keratinocyte growth factor (KGF) |
| Cytokiny prozapalne | <ul style="list-style-type: none"> - interleukina 1 (interleukine 1-IL-1) - interleukina 2 (interleukine 2-IL-2) - interleukina 6 (interleukine 6-IL-6) - interleukina 9 (interleukine 9-IL-9) - interleukina 12 (interleukine 12-IL-12) - interleukina 18 (interleukine 18-IL-18) - interleukina 23 (interleukine 23-IL-23) - czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor alpha – TNF-α) - interferon γ (interferon gamma – IFN-γ) |
| Cytokiny przeciwzapalne | <ul style="list-style-type: none"> - interleukina 4 (interleukine 4-IL-4) - interleukina 10 (interleukine 10-IL-10) - interleukina 13 (interleukine 13-IL-13) |
| Chemokiny (chemokines) | <ul style="list-style-type: none"> - interleukina 8 (interleukine 8-IL-8) - białko chemotaktyczne dla monocytów (monocyte chemoattractant protein 1 – MCP-1) |

IFN- γ , TNF- α (97, 98, 99). Kolejną grupę cytokin stanowią cytokiny przeciwzapalne: IL-4, IL-10, IL-11 oraz IL-13, które hamują proces zapalny w śluzówce jelita. Są one wytwarzane głównie przez pobudzone limfocyty Th2 (97, 98, 99, 100).

Przedstawione dane literaturowe potwierdzają istotną rolę układu odpornościowego w nieswoistych zapaleniach jelit. Badania wykazują wzmożoną aktywację limfocytów T, monocytów i makrofagów, które są źródłem cytokin wpływających na dalszy przebieg reakcji zapalnej/immunologicznej. Nadzieję na poprawę skuteczności leczenia nieswoistych zapaleń jelit wiąże się z lekami bezpośrednio ingerującymi w reakcje immunologiczne i proces zapalny. Wskazuje to kierunek dalszych badań, wynikający z obserwacji, że zablokowanie tylko jednej, ale kluczowej dla procesu, cytokiny może być skutecznym sposobem leczenia IBD (101, 102). Dane literaturowe oceniające rolę cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit u psów są ograniczone. W niektórych badaniach nie wykazano różnic w ekspresji mRNA kodującego cytokiny IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α oraz TGF- β między psami zdrowymi i psami z IBD (103, 104). Podwyższony poziom cytokiny IL-4 oraz IL-12 u psów z IBD w porównaniu z psami zdrowymi potwierdziły tylko badania Jergensa (105). Znacząco wysoki poziom cytokiny IL-2 oraz TNF- α został wykryty w grupie psów z LPC w porównaniu z grupą kontrolną w pracach Ridyarda (106). Badania Germana wykazały podwyższoną ekspresję mRNA cytokin IL-2, IL-5, IL-12p40, IFN- γ , TNF- α oraz TGF- β u owczarków niemieckich z przewlekłą enteropatią, ale dotyczyły one tylko 4 psów z limfocytarno-plazmocytnym zapaleniem jelita cienkiego (107). Owczarki niemieckie były nadreprezentowane w 3 na 7 doniesień, a podwyższony poziom IL-2, IL-5, IL-12p40, IFN- γ , TNF- α oraz TGF- β u tej rasy psów z nieswoistym zapaleniem jelit potwierdziły tylko badania Germana (107). U psów z limfocytarno-plazmocytnym zapaleniem jelita cienkiego stwierdzono podwyższony poziom IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-12, TNF- α , TGF- β (105) oraz IL-6 (108, 109). Nie wykryto natomiast istotnych różnic w ekspresji mRNA cytokiny IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α oraz TGF- β między psami z limfocytarno-plazmocytnym oraz eozynofilowym zapaleniem dwunastnicy (104). Ekspresję mRNA IL-1 β , IL-4, IL-5, TNF- α , TGF- β stwierdzono u psów z limfocytarno-plazmocytnym zapaleniem jelita grubego (105); IL-2, IL-6, IL-10, IL-12p35, IL-12p40, IFN- γ , TNF- α , TGF- β u psów z limfocytarno-plazmocytnym zapaleniem okrężnicy

(106); IL-6 u psów z limfocytarno-plazmocytnym zapaleniem jelita grubego (109). Szczególnie wysoki poziom TNF- α wykryto u psa z wrzodziejącym histiocytarnym zapaleniem okrężnicy (103). Spostrzeżenie to można powiązać z dużym stopniem zniszczenia błony śluzowej jelita grubego lub obecnością komórek uczestniczących w procesach immunologicznych (makrofagi). W doniesieniach poziomowi intensywności nieswoistego zapalenia jelita cienkiego i grubego w grupie badawczej nie towarzyszyła ekspresja mRNA IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ oraz TGF- β (104, 105, 108). Badania poziomu cytokin wydają się być nieprzydatne w diagnozowaniu nieswoistych zapaleń jelit u psów, ponieważ ekspresję mRNA cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych wykazano również w biopsjach błony śluzowej jelit cienkiego i grubego psów zdrowych (103, 105). Lepsze poznanie cytokin i ich mechanizmów oddziaływania w nieswoistym zapaleniu jelit u psów pozwala na nowe spojrzenie na patogenzę tej choroby oraz otwiera nowe kierunki leczenia, jednak wymaga przeprowadzenia większej liczby badań na ujedynolonych grupach pod względem rasy, objawów klinicznych, rodzaju nacisku zapalnego w *lamina propria* błony śluzowej jelita oraz stopnia natężenia procesu chorobowego u większej liczby psów z nieswoistym zapaleniem jelit.

Podsumowanie

Do czynników etiologicznych odpowiedzialnych za występowanie nieswoistych zapaleń jelit u psów zalicza się czynniki immunologiczne, mikrobiologiczne, genetyczne oraz środowiskowe. Wśród genów podatności na nieswoiste zapalenie jelit u psów wymienia się gen NOD2, regulujący aktywację makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Również zaburzenia składu rezydentnej flory jelita związane ze spadkiem ilości bakterii probiotycznych (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) i wzrostem liczby drobnoustrojów potencjalnie chorobotwórczych (*Escherichia coli*, *Bacteroides*) mogą indukować odczyn zapalny. Ponieważ znaczną część flory jelitowej stanowią bakterie urzęsione, można przypuszczać, że w patogenzie nieswoistego zapalenia jelit u psów istotną rolę może odgrywać flagelina i receptory TLR. W rozwoju procesu zapalnego ważną rolę odgrywają immunologiczne uszkodzenia błony śluzowej jelit oraz cytokiny prozapalne i przeciwzapalne, które są charakterystyczne dla komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Należy jednak podkreślić, że czynnik inicjujący nieswoiste zapalenie jelit u psów nadal pozostaje nieznanym.

Piśmiennictwo

- Jergens A.E., Simpson K.W.: Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2012, **4**, 1404-1419.
- Simpson K.W., Jergens A.E.: Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2011, **41**, 381-398.
- Day M.J., Blizer T., Mansell J., Wilcock B., Hall E.J., Jergens A., Minami T., Willard M., Washabau R.: Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J. Comp. Pathol.* 2008, **138**, 1-43.
- Craven M., Simpson J.W., Ridyard A.E., Chandler M.L.: Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J. Small Anim. Pract.* 2004, **45**, 336-342.
- Jergens A.E., Schreiner C.A., Frank D.E., Niyo Y., Ahrens F.E., Eckersall P.D., Benson T.J., Evans R.: A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, **17**, 291-297.
- Allenspach K., Gaschen F.: Chronic intestinal diseases in the dog: a review. *Schweiz Arch. Tierheilkd.* 2003, **5**, 209-219, 221-222.
- Malewska K., Rychlik A., Nieradka R., Kander M.: Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs and cats. *Pol. J. Vet. Sci.* 2011, **14**, 165-71.
- Garcia-Sancho M., Rodriguez-Franco F., Sainz A., Mancho C., Rodriguez A.: Evaluation of clinical, macroscopic and histopathologic response to treatment in nonhypoproteinemic dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 11-17.
- German A.J., Hall E.J., Day M.J.: Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, **15**, 14-25.
- Hall E.J., German A.J.: Disease of the small intestine. W: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. S.J. Ettinger and E.C. Feldman (eds.) Elsevier. Philadelphia. 2005, 1332-1340.
- Hall E.J.: Mucosal immunology - why it's important; immune-mediated intestinal disease. Proceedings of the 32nd Annual WSAVA Congress. Sydney. 19-23.08.2007.
- German A.J., Hall E.J., Day M.J.: Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, **17**, 8-20.
- Bhatia V., Tandon R.K.: Stress and the gastrointestinal tract. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, **20**, 332-339.
- Jergens A.E.: Understanding gastrointestinal inflammation-implications for therapy. *J. Feline Med. Surg.* 2002, **4**, 179-182.
- German A.J., Helps C.R., Hall E.J., Day M.J.: Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Dig. Dis. Sci.* 2000, **45**, 7-17.
- Garside P.: Cytokines in experimental colitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1999, **118**, 337-339.
- Xenoulis P.G., Palculict B., Allenspach K., Steiner J., Van House A.M., Suchodolski J.S.: Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2008, **66**, 579-589.
- Allenspach K., Wieland B., Gröne A., Gaschen F.: Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 700-708.
- Sauter S.N., Allenspach K., Blum J.W.: Cytokine mRNA abundance in intestinal biopsies from dogs with chronic diarrhea. *Vet. Med.* 2007, **52**, 353-364.
- McCann T.M., Ridyard A.E., Else R.W., Simpson J.W.: Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *J. Small Anim. Pract.* 2007, **48**, 620-625.
- Barnich N., Darfeuille-Michaud A.: Role of bacteria in the etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 2007, **13**, 5571-5576.
- Hampe J., Franke A., Rosenstiel P., Till A., Teuber M., Huse K., Albrecht M., Mayr G., De La Vega F.M., Briggs J., Günther S., Prescott N.J., Onnie C.M., Häslar R., Sipos B., Fölsch U.R., Lengauer T., Platzer M., Mathew C.G., Krawczak M., Schreiber S.: A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat. Genet.* 2007, **39**, 207-211.
- Goyette P., Labbé C., Trinh T.T., Xavier R.J., Rioux J.D.: Molecular pathogenesis of inflammatory bowel disease: genotypes, phenotypes and personalized medicine. *Ann. Med.* 2007, **39**, 177-199.
- Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R., Rioux J.D., Silverberg M.S., Daly M.J., Steinhart A.H., Abraham C., Regueiro M.,

- Griffiths A., Dassopoulos T., Bittan A., Yang H., Targan S., Datta L.W., Kistner E.O., Schumm L.P., Lee A.T., Gregersen P.K., Barmada M.M., Rotter J.L., Nicolae D.L., Cho J.H.: A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006, **314**, 1461-1463.
25. Perez L.H., Butler M., Creasey T., Dzink-Fox J., Gounarides J., Petit S., Ropenga A., Ryder N., Smith K., Smith P., Parkinson S.J.: Direct bacterial killing in vitro by recombinant Nod2 is compromised by Crohn's disease-associated mutations. *PLoS One*. 2010, **5**, 10915.
26. Packey C.D., Sartor R.B.: Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J. Intern. Med.* 2008, **263**, 597-606.
27. Simpson K.W., Dogan B., Rishniw M., Goldstein R.E., Klaessig S., McDonough P.L., German A.J., Yates R.M., Russell D.G., Johnson S.E., Berg D.E., Harel http://ia.iasm.org/content/74/8/4778.short - aff 8 J., Bruant G., McDonough S.P., Schukken Y.H.: Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infect. Immun.* 2006, **74**, 4778-4792.
28. Westermarck E., Skrzypczak T., Harmoinen J., Steiner J.M., Ruaux C.G., Williams D.A., Eerola E., Sundbäck P., Rinkinen M.: Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 177-186.
29. Batt R.M., McLean L., Riley J.E.: Response of the jejunal mucosa of dogs with aerobic and anaerobic bacterial overgrowth to antibiotic therapy. *Gut*. 1988, **29**, 473-482.
30. Craven M.: Genome wide analysis of granulomatous colitis in Boxer dogs. *Proceedings of the ACVIM symposium, Anaheim (CA): ACVIM*, 2010.
31. Allenspach K., House A., Smith K., McNeill F.M., Hendricks A., Elson-Riggins J., Riddle A., Steiner J.M., Werling D., Garden O.A., Catchpole B., Suchodolski J.S.: Evaluation of mucosal bacteria and histopathology, clinical disease activity and expression of Toll-like receptors in German shepherd dogs with chronic enteropathies. *Vet. Microbiol.* 2010, **146**, 326-335.
32. Kathrani A.: Overdominant single nucleotide polymorphisms in the nucleotide oligomerisation domain two (NOD2) gene are significantly associated with canine inflammatory bowel disease. *Proceedings of the ACVIM symposium, Anaheim (CA): ACVIM*, 2010, 176.
33. Hostutler R.A., Luria B.J., Johnson S.E., Weisbrode S.E., Sherding R.G., Jaeger J.Q., Guilford W.G.: Antibiotic-responsive histiocytic ulcerative colitis in 9 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2004, **18**, 499-504.
34. Littman M.P., Dambach D.M., Vaden S.L., Giger U.: Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 cases (1983-1997). *J. Vet. Intern. Med.* 2000, **14**, 68-80.
35. German A.J., Hall E.J., Kelly D.F., Watson A.D., Day M.J.: An immunohistochemical study of histiocytic ulcerative colitis in boxer dogs. *J. Comp. Pathol.* 2000, **122**, 163-175.
36. Churcher R.K., Watson A.D.: Canine histiocytic ulcerative colitis. *Aust. Vet. J.* 1997, **75**, 710-713.
37. Breitschwerdt E.B.: Immunoproliferative enteropathy of basenjis. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim)*. 1992, **7**, 153-161.
38. Mansfield C.S., James F.E., Craven M., Davies D.R., O'Hara A.J., Nicholls P.K., Dogan B., McDonough S.P., Simpson K.W.: Remission of histiocytic ulcerative colitis in Boxer dogs correlates with eradication of invasive intramucosal *Escherichia coli*. *J. Vet. Intern. Med.* 2009, **23**, 964-969.
39. Baumgart M., Dogan B., Rishniw M., Weitzman G., Bosworth B., Yantiss R., Orsi R.H., Wiedmann M., McDonough P., Kim S.G., Berg D., Schukken Y., Scherl E., Simpson K.W.: Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J.* 2007, **1**, 403-418.
40. Craven M., Dogan B., Schukken A., Volkman M., Chandler A., McDonough P.L., Simpson K.W.: Antimicrobial resistance impacts clinical outcome of granulomatous colitis in boxer dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2010, **24**, 819-824.
41. Suchodolski J.S., Xenoulis P.G., Paddock C.G., Steiner J.M., Jergens A.E.: Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet. Microbiol.* 2010, **142**, 394-400.
42. Suchodolski J.S., Dowd S.E., Westermarck E., Steiner J.M., Wolcott R.D., Spillmann T., Harmoinen J.A.: The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiol.* 2009, **9**, 210.
43. Darfeuille-Michaud A., Neut C., Barnich N., Lederman E., Di Martino P., Desreumaux P., Gambiez L., Joly B., Cortot A., Colombel J.F.: Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998, **115**, 1405-1413.
44. Masseret E., Boudeau J., Colombel J.F., Neut C., Desreumaux P., Joly B., Cortot A., Darfeuille-Michaud A.: Genetically related *Escherichia coli* strains associated with Crohn's disease. *Gut* 2001, **48**, 320-325.
45. Martinez-Medina M., Aldeguer X., Lopez-Siles M., González-Huix F., López-Oliu C., Dahbi G., Blanco J.E., Blanco J., Garcia-Gil L.J., Darfeuille-Michaud A.: Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009, **15**, 872-882.
46. Tabaqchali S., O'Donoghue D.P., Bettelheim K.A.: *Escherichia coli* antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1978, **19**, 108-113.
47. Gaffer M.H., Holdsworth C.D., Duerden B.I.: Virulence properties of *Escherichia coli* strains isolated from patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1992, **33**, 646-650.
48. Eaves-Pyles T., Allen C.A., Taormina J., Swidsinski A., Tutt C.B., Jezek G.E., Islas-Islas M., Torres A.G.: *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal epithelial cells. *Int. J. Med. Microbiol.* 2008, **298**, 397-409.
49. Darfeuille-Michaud A., Boudeau J., Bulois P., Neut C., Glasser A.L., Barnich N., Bringer M.A., Swidsinski A., Beaugerie L., Colombel J.F.: High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterol.* 2004, **127**, 412-421.
50. Darfeuille-Michaud A.: Adherent-invasive *Escherichia coli*: a putative new *E. coli* pathotype associated with Crohn's disease. *Int. J. Med. Microbiol.* 2002, **292**, 185-193.
51. Boudeau J., Barnich N., Darfeuille-Michaud A.: Type 1 pili-mediated adherence of *Escherichia coli* strain LF82 isolated from Crohn's disease is involved in bacterial invasion of intestinal epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 2001, **39**, 1272-1284.
52. Barnich N., Carvalho F.A., Glasser A.L., Darcha C., Jantschke P., Allez M., Peeters H., Bommelaer G., Desreumaux P., Colombel J.F., Darfeuille-Michaud A.: CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn's disease. *J. Clin. Invest.* 2007, **117**, 1566-1574.
53. Stephens H.A.: MICA and MICB genes: can the enigma of their polymorphism be resolved? *Trends Immunol.* 2001, **22**, 378-385.
54. Boudeau J., Glasser A.L., Masseret E., Joly B., Darfeuille-Michaud A.: Invasive ability of an *Escherichia coli* strain isolated from the ileal mucosa of a patient with Crohn's disease. *Infect. Immun.* 1999, **67**, 4499-4509.
55. Sasaki M., Sitarman S.V., Babbitt B.A., Gerner-Smidt P., Ribot E.M., Garrett N., Alpern J.A., Akvildiz A., Theiss A.L., Nusrat A., Klapproth J.M.: Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Lab. Invest.* 2007, **87**, 1042-1054.
56. Peeters H., Bogaert S., Laukens D., Rottiers P., De Keyser F., Darfeuille-Michaud A., Glasser A.L., Elewaut D., De Vos M.: CARD15 variants determine a disturbed early response of monocytes to adherent-invasive *Escherichia coli* strain LF82 in Crohn's disease. *Int. J. Immunogenet.* 2007, **34**, 181-191.
57. Keita A.V., Salim S.Y., Jiang T., Yang P.C., Franzén L., Söderkvist P., Magnusson K.E., Söderholm J.D.: Increased uptake of non-pathogenic *E. coli* via the follicle-associated epithelium in longstanding ileal Crohn's disease. *J. Pathol.* 2008, **215**, 135-144.
58. Glasser A.L., Boudeau J., Barnich N., Perruchot M.H., Colombel J.F., Darfeuille-Michaud A.: Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect. Immun.* 2001, **69**, 5529-5537.
59. Bringer M.A., Barnich N., Glasser A.L., Bardot O., Darfeuille-Michaud A.: HtrA stress protein is involved in intramacrophagic replication of adherent and invasive *Escherichia coli* strain LF82 isolated from a patient with Crohn's disease. *Infect. Immun.* 2005, **73**, 712-721.
60. Ryan P., Kelly R.G., Lee G., Collins J.K., O'Sullivan G.C., O'Connell J., Shanahan F.: Bacterial DNA within granulomas of patients with Crohn's disease - detection by laser capture microdissection and PCR. *Am. J. Gastroenterol.* 2004, **99**, 1539-1543.
61. Van Kruiningen H.J., Civco I.C., Cartun R.W.: The comparative importance of *E. coli* antigen in granulomatous colitis of Boxer dogs. *APMIS* 2005, **113**, 420-425.
62. Meconi S., Vercellone A., Levillain F., Payré B., Al Saati T., Capilla F., Desreumaux P., Darfeuille-Michaud A., Altare F.: Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cell. Microbiol.* 2007, **9**, 1252-1261.
63. Kmieć Z., Wierzbicki P., Sliwińska-Jewsiewicka A., Kirstein-Smardzewska K., Ławniczak A., Rybarczyk A., Wierzbicki M.: The role of Toll-like receptor 5 in normal and pathological immune responses. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2010, **40**, 155-165.
64. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006, **124**, 783-801.
65. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.: A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997, **388**, 394-397.
66. Ramos H.C., Rumbo M., Sirard J.C.: Bacterial flagellins: mediators of pathogenicity and host immune responses in mucosa. *Trends Microbiol.* 2004, **12**, 509-517.
67. Yonekura K., Maki-Yonekura S., Namba K.: Complete atomic model of the bacterial flagellar filament by electron cryomicroscopy. *Nature* 2003, **424**, 643-650.
68. Macnab R.M.: How bacteria assemble flagella. *Ann. Rev. Microbiol.* 2003, **57**, 77-100.
69. Jacchieri S.G., Torquato R., Brentani R.R.: Structural study of binding of flagellin by Toll-like receptor 5. *J. Bacteriol.* 2003, **185**, 4243-4247.
70. Gewirtz A.T.: Flag in the crossroads: flagellin modulates innate and adaptive immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006, **22**, 8-12.
71. Strober W., Fuss I., Mannon P.: The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.* 2007, **117**, 514-521.
72. Swidsinski A., Weber J., Loening-Baucke V., Hale L.P., Lochs H.: Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Microbiol.* 2005, **43**, 3380-3389.
73. Uematsu S., Akira S.: Immune responses of TLR5(+) lamina propria dendritic cells in enterobacterial infection. *J. Gastroenterol.* 2009, **44**, 803-811.
74. Vijay-Kumar M., Sanders C.J., Taylor R.T., Kumar A., Aitken J.D., Sitarman S.V., Neish A.S., Uematsu S., Akira S., Williams I.R., Gewirtz A.T.: Deletion of TLR5 results in spontaneous colitis in mice. *J. Clin. Invest.* 2007, **117**, 3909-3921.
75. Neish A.S.: TLR5 in the gut. II. Flagellin-induced inflammation and antiapoptosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007, **292**, 462-466.
76. Sanders C.J., Moore D.A., Williams I.R., Gewirtz A.T.: Both radioresistant and hemopoietic cells promote innate and adaptive immune responses to flagellin. *J. Immunol.* 2008, **180**, 7184-7192.
77. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Sanders C.J., Frias A., Sloane V.M., Xu J., Neish A.S., Rojas M., Gewirtz A.T.: Flagellin treatment protects against chemicals, bacteria, viruses, and radiation. *J. Immunol.* 2008, **180**, 8280-8285.
78. Stanislawowski M., Wierzbicki P.M., Golab A., Adrych K., Kartanowicz D., Wypych J., Godlewski J., Smoczynski M., Kmieć Z.: Decreased Toll-like receptor-5 (TLR-5) expression in the mucosa of ulcerative colitis patients. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009, **60**, 71-75.
79. Lodes M.J., Cong Y., Elson C.O., Mohamath R., Landers C.J., Targan S.R., Fort M., Hersherberg R.M.: Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J. Clin. Invest.* 2004, **113**, 1296-1306.
80. Lunardi C., Bason C., Dolcino M., Navone R., Simone R., Saverino D., Frulloni L., Tinazzi E., Peterlana D., Corrocher R., Puccetti A.: Antiflagellin antibodies recognize the autoantigens Toll-Like Receptor 5 and Pals 1-associated tight junction protein and induce monocytes activation and increased intestinal permeability in Crohn's disease. *J. Intern. Med.* 2009, **265**, 250-265.
81. Burgener I.A., König A., Allenspach K., Sauter S.N., Boisclair J., Doherr M.G., Jungi T.W.: Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2008, **22**, 553-560.
82. McMahon L.A., House A.K., Catchpole B., Elson-Riggins J., Riddle A., Smith K., Werling D., Burgener I.A., Allenspach K.: Expression of Toll-like receptor 2 in duodenal biopsies from dogs with inflammatory bowel disease is associated with severity of disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010, **135**, 158-163.
83. Podolsky D. K.: Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 2002, **347**, 417-429.
84. Fuss I.J., Neurath M., Boirivant M., Klein J.S., de la Motte C., Strong S.A., Fiocchi C., Strober W.: Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- γ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J. Immunol.* 1996, **157**, 1261-1270.
85. Shanahan F.: Crohn's disease. *Lancet* 2002, **359**, 62-69.

86. Berg D.J., Davidson N., Kühn R., Müller W., Menon S., Holland G., Thompson-Snipes L., Leach M.W., Rennick D.: Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J. Clin. Invest.* 1996, **98**, 1010-1020.
87. Powrie F., Leach M.W., Mauze S., Menon S., Caddle L.B., Coffman R.L.: Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ T cells. *Immunity* 1994, **1**, 553-562.
88. Powrie F., Leach M.W., Mauze S., Caddle L.B., Coffman R.L.: Phenotypically distinct subsets of CD4+ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int. Immunol.* 1993, **5**, 1461-1471.
89. Owczarek D., Cibor D., Szczepanek M., Mach T.: Biological therapy of inflammatory bowel disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009, **119**, 84-89.
90. Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemonia H.: The cytokines in inflammatory bowel disease. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2009, **63**, 389-394.
91. Jump R.L., Levine A.D.: Mechanisms of natural tolerance in the intestine: implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004, **10**, 462-478.
92. Hölttä V., Klemetti P., Sipponen T., Westerholm-Ormio M., Kociubinski G., Salo H., Räsänen L., Kolho K.L., Färkilä M., Savilahti E., Vaarala O.: IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008, **14**, 1175-1184.
93. Xavier R.J., Podolsky D.K.: Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007, **448**, 427-434.
94. Yen D., Cheung J., Scheerens H., Poulet F., McClanahan T., McKenzie B., Kleinschek M.A., Owyang A., Mattson J., Blumenschein W., Murphy E., Sathie M., Cua D.J., Kastelein R.A., Rennick D.: IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J. Clin. Invest.* 2006, **116**, 1310-1316.
95. Naito Y., Takagi T., Uchiyama K., Kuroda M., Kokura S., Ichikawa H., Yanagisawa R., Inoue K., Takano H., Satoh M., Yoshida N., Okanoue T., Yoshikawa T.: Reduced intestinal inflammation induced by dextran sodium sulfate in interleukin-6-deficient mice. *Int. J. Mol. Med.* 2004, **14**, 191-196.
96. Sartor R.B.: Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel diseases provided by new rodent models of spontaneous colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 1995, **1**, 64-75.
97. Sanchez-Munoz F., Dominguez-Lopez A., Yamamoto-Furusho J.K.: Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2008, **14**, 4280-4288.
98. Sartor R.B.: Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, **3**, 390-407.
99. Rogler G., Andus T.: Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J. Surg.* 1998, **22**, 382-389.
100. Fuss I.J., Heller F., Boirivant M., Leon F., Yoshida M., Fichtner-Feigl S., Yang Z., Exley M., Kitani A., Blumberg R.S., Mannon P., Strober W.: Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* 2004, **113**, 1490-1497.
101. Chojnacki J., Wichan P.: Pathogenetic background and principles of the conservative treatment of inflammatory bowel diseases. *Pediat. Współcz.* 2004, **6**, 441-447.
102. Sandborn W.J., Targan S.R.: Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002, **122**, 1592-1608.
103. De Majo M., Pugliese M., Galia S., Mazzullo G., La Camera E., Fera M.T.: Cytokine mRNA quantification in gastrointestinal biopsies of dogs with idiopathic chronic enteropathies by real-time RT-PCR: preliminary results. *Vet. Res. Commun.* 2008, **32**, 275-277.
104. Peters I.R., Helps C.R., Calvert E.L., Hall E.J., Day M.J.: Cytokine mRNA quantification in duodenal mucosa from dogs with chronic enteropathies by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 644-653.
105. Jergens A.E., Sonea I.M., O'Connor A.M., Kauffman L.K., Grozdanic S.D., Ackermann M.R., Evans R.B.: Intestinal cytokine mRNA expression in canine inflammatory bowel disease: a meta-analysis with critical appraisal. *Comp. Med.* 2009, **59**, 153-162.
106. Ridyard A.E., Nuttall T.J., Else R.W., Simpson J.W., Miller H.R.P.: Evaluation of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine mRNA expression within the colonic mucosa of dogs with idiopathic lymphocytic-plasmacytic colitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2002, **86**, 205-214.
107. German A.J., Helps C.R., Hall E.J., Day M.J.: Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Dig. Dis. Sci.* 2000, **45**, 7-17.
108. Malewska K.: *The effectiveness of natural and synthetic immunomodulators in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs.* 2010. PhD Thesis. University of Warmia and Mazury, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Diagnostics, Olsztyn, Poland.
109. Chrzęstowska M.: *The evaluation of the efficacy of potentially probiotic bacteria Enterococcus in the treatment of inflammatory bowel disease.* 2009. PhD Thesis. University of Warmia and Mazury, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Diagnostics, Olsztyn, Poland.
110. Sobieszkańska B.M., Mokracka-Latajka G.: Przypuszczenia o związek adherentno-inwazyjnych szczepów *Escherichia coli* (AIEC) z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Gastroenterol. Pol.* 2010, **17**, 116-120.
111. Gieryńska M., Kalinowska-Gacek E.: Błony śluzowe – stan gotowości immunologicznej. Część II. *Życie Wet.* 2009, **84**, 115-122.

Lek. wet. Anna Kołodziejka-Sawerska, Uniwersytet Warmiński-Mazurski w Olsztynie, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra Diagnostyki Klinicznej, ul. Oczipowskiej 10, 10-719 Olsztyn, e-mail: a.kolodziejka4@wp.pl

Postępowanie diagnostyczne w przypadkach otitis externa u psów

Iwona Taszkun

z Zakładu Diagnostyki Klinicznej i Dermatologii Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lubinie

Zapalenie ucha zewnętrznego (*otitis externa*) jest stanem chorobowym skóry zewnętrznego przewodu słuchowego o złożonej etiopatogenezie (1, 2, 3). Ostry przebieg choroby cechuje się obrzękiem, rumieniem, bolesnością lub/i świądem oraz zwiększoną wydzielniczością gruczołów woskowinowych i łojowych skóry zewnętrznego przewodu słuchowego, co w klinicznej nomenklaturze weterynaryjnej określa się zapaleniem rumienowo-woskowinowym ucha zewnętrznego. Zachodzące w ostrym zapaleniu procesy zmieniają skład woskowiny usznej, nasilają złuszczenie komórek naskórki oraz upośledzają zdolność samooczyszczania się przewodu słuchowego. Skutkuje to zmianą pH (prawidłowe wynosi 6,1–6,2), wilgotności (prawidłowa wilgotność względna wynosi 80,4%) oraz zaburzeniami miejscowych mechanizmów immunologicznych. Procesowi zapalnemu towarzyszy naciek

neutrofilów i makrofagów. Przedłużający się ostry stan zapalny doprowadza do nadmiernego rogowacenia komórek naskórki i rozrostu lub zwłóknienia tkanki gruczołowej. Ostry stan zapalny może przejść w przewlekły, który cechuje się lichenizacją (zliszajowaceniem) skóry przewodu słuchowego: hiperkeratozą, hiperpigmentacją i hiperplazją. Zarówno procesowi ostremu, jak i przewlekłemu zazwyczaj towarzyszą zakażenia bakteryjne, grzybicze lub mieszane.

Na zapalenie ucha zewnętrznego choruje 15–20% psów, przy czym aż 50% przewlekłych, nawracających stanów zapalnych kończy się uszkodzeniem błony bębenkowej i tym samym zapaleniem ucha środkowego (4, 5, 6, 7, 8).

Na rozwój *otitis externa* u psów wpływa wiele czynników, stąd też rozróżnia się zapalenia ucha zewnętrznego pierwotne, wtórne oraz nawracające (2, 3, 4, 9, 10).

The diagnostic procedure in otitis externa in dogs

Taszkun I., Sub-Department of Clinical Diagnostics and Veterinary Dermatology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The aim of this article was the analysis of factors responsible for otitis externa in dogs and description of diagnostic procedures which are base of forceful therapy. These procedures include history of the disease, general physical examination of the patient and careful examination of ears, identification and elimination the primary and predisposed factors for the ear disease, otoscopy of the external ear canal and tympanic membrane, cytological examination of specimens from infected ear and ear cleaning. It includes also microbiological examination and if positive, antimicrobials sensitivity/resistance of isolated organisms evaluation.

Keywords: canine otitis externa, diagnostic procedures, external ear diseases.

Do przyczyn pierwotnych powodujących zapalenie zewnętrznego przewodu słuchowego zaliczane są:

a) uraz (ciała obce drażniące przewód słuchowy, włosy ektopowe, nieprawidłowa pielęgnacja zewnętrznego przewodu słuchowego);