

Rola mikrobiomu psów w zdrowiu i chorobach

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

The role of canine microbiome in health and diseases

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The aim of this article was to describe canine microbiome, which refers to the collection of genomes from all the microorganisms in the particular environment. Microbiota, sometimes used interchangeably, refers to specific microorganisms, including bacteria, viruses and fungi, that are found within a given environment. Dogs are colonized by trillions of microbes living on and within their body. The major phyla identified, are Bacteroidetes, Firmicutes, and Fusobacteria, with some differences related to animal age. Proteobacteria and Actinobacteria form a minor group in microbiome and metabolome in healthy dogs. The largest community of microorganisms, predominately made up of bacteria, can be found in the skin and within intestines. The gut microbiome contributes to host metabolism, protects against pathogens, educates the immune system and, through these basic functions, affects directly or indirectly most physiologic functions of its host. Different factors cause changes in the microbial communities. Canine microbiome is also shaped by long-term diet and certain medications, particularly antibiotics. Many diseases are related with disruptions of canine gut microbiome, referred as dysbiosis. Emerging research has found correlations between microbiome and behavioral traits such as aggression and sociability or work (explosive detection dogs, patrol and narcotics detection dogs, and vapor wake dogs).

Keywords: microbiome, dysbiosis, dog, health, diseases.

Tematem, który budzi duże zainteresowanie medycyny, nauk biologicznych i agrobiologii, a także nauk weterynaryjnych, jest mikrobiom. Termin „mikrobiom” zaproponował Joshua Lederberg na przełomie XX i XXI wieku. Najczęściej obecnie cytowana definicja tego autora opisuje mikrobiom w kontekście ekologicznym, jako zbiorowość mikroorganizmów komensalicznych, symbiotycznych i patogennych w przestrzeni ciała lub środowisku, np.

w glebie. Marchesi i Ravel (1) w swojej definicji mikrobiomu skupili się na genomach i wzorcach ekspresji genów drobnoustrojów oraz proteomach w danym środowisku i panujących w nim warunkach biotycznych i abiotycznych. Według tych autorów mikrobiom obejmuje cały materiał genetyczny mikroorganizmów symbiotycznych i patogennych, żyjących w określonej niszy, takiej jak np. jelita. Obydwie te definicje sugerują, że ogólne koncepcje makroekologii można łatwo zastosować do interakcji drobnoustrój – drobnoustrój, a także drobnoustrój – żywiciel. Natomiast termin „mikrobiota” został po raz pierwszy zdefiniowany przez Lederberga i McCraya (2), celem podkreślenia znaczenia mikroorganizmów zasiedlających organizm człowieka w zdrowiu i chorobie. Mikroorganizmy są identyfikowane metodami molekularnymi, polegającymi głównie na analizie genów 16S rRNA, genów 18S rRNA lub innych genów markerowych i regionów genomowych, amplifikowanych i sekwencjonowanych z mikrobiomów.

Mikrobiom lokalizuje się w ściśle określonych miejscach ciała, np. w przewodzie pokarmowym, skórze, układzie rozrodczym, drogach oddechowych, a przy tym mikrobiomy zasiedlające różne obszary ciała różnią się pod względem jakościowym i ilościowym. Są one przy tym ściśle dopasowane do poszczególnych miejsc ciała u osobników określonego gatunku w określonym przedziale wiekowym (np. noworodki, młodzież, osobniki dorosłe). Zwykle mikrobiota mikrobiomu spełniają funkcję ochronną, dzięki współzawodnictwu o miejsce oraz o pokarm z drobnoustrojami warunkowo chorobotwórczymi i patogenami (3, 4).

Odkrycie, że mikrobiom u człowieka i również u zwierząt wpływa na rozwój i różnorodne funkcje organizmu, zintensyfikowało jego badania (5) jako „nowo odkrytego narządu”, który ma ważny wpływ na zdrowie i często jest czynnikiem decydującym

o występowaniu pewnych chorób (6; **ryc. 1**). Wiele badań ostatnich lat wskazuje na związki pomiędzy nieprawidłowym składem mikrobiomu jelit człowieka i rozwojem choroby Alzheimera. U myszy z prawidłowym mikrobiomem jelit po przeszczepieniu mikrobiomu pacjentów z chorobą Alzheimera wystąpiły zaburzenia w funkcjonowaniu hipokampu (7). Okazało się też, że zmieniony skład drobnoustrojów mikrobiomu jelit wywiera silny wpływ na układ odpornościowy i umożliwia rozwój mikroflory patogenicznej (8, 9).

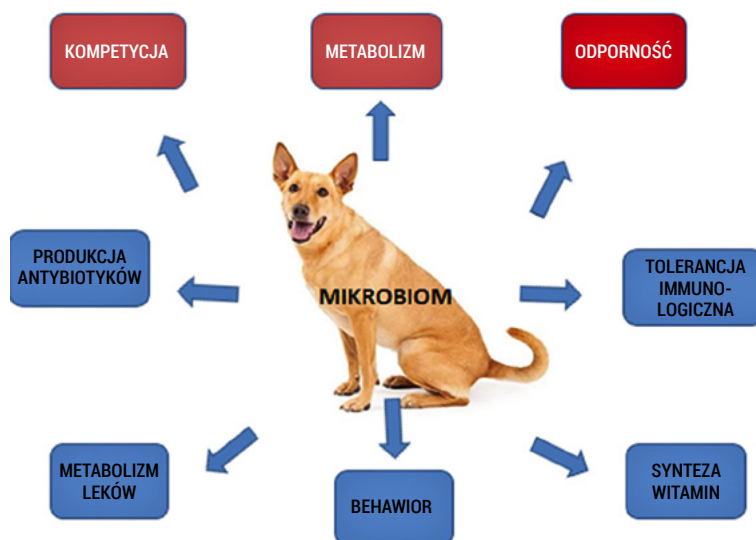
W związku z rolą, jaką przypisuje się mikrobiomowi, coraz więcej uwagi poświęca się składowi mikrobiomu ludzi, zwierząt, roślin i gleby, charakterystyce mikrobiomów zasiedlających różne obszary ciała człowieka i zwierząt, interakcji między mikrobiotą oraz w obrębie istniejących sieci drobnoustrojów, fizjologicznym zmianom składu mikrobiomu związanych z rozwojem organizmu. Istotne badania dotyczą też roli mikrobiomu w chorobach oraz interakcji i koewolucji pomiędzy mikrobiomem a gospodarzem lub środowiskiem i mikrobiomem (10). Okazało się, że poznanie mikrobiomu ludzkiego, zwierzęcego i środowiskowego oraz jego roli jest równie ważne jak poznanie genomu człowieka, zwierząt i roślin (11).

Mikrobiota

Organizm psa kolonizują biliony mikroorganizmów, które tworzą mikrobiom skóry, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego i układu oddechowego. Na skład mikrobiomu psa wpływa długoletnia dieta, środowisko, sprawność układu immunologicznego i niektóre leki, zwłaszcza o działaniu przeciwdrobnoustrojowym i immunosupresyjnym. Pomimo różnic występujących pomiędzy poszczególnymi psami mikrobiom psa składa się głównie z pięciu typów (phyla) bakterii: Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria i Actinobacteria.

Typ Firmicutes tworzy większość gatunków bakterii Gram-dodatnich. Do tego typu należy ponad 2000 gatunków rodziny Enterococcaceae i Lactobacillaceae, m.in. *Bacillus*, *Clostridium*, *Streptococcus* (12). *Clostridia* (10–40%) dominują wśród Firmicutes (13). Odgrywają one kluczową rolę w procesach metabolicznych, odżywczych, fizjologicznych i immunologicznych (14). Jedną z ich głównych funkcji jest produkcja maślanu w jelitach. Maślan jest wykorzystywany jako źródło energii przez kolonocyty (15). *Lactobacillus* wytwarzają mleczan i octan, *Lactobacillus* i *Streptococcus* stymulują odporność i odgrywają ważną rolę w tolerancji na antygeny (16).

Do Bacteroidetes należą Gram-ujemne beztlenowe pałeczki tworzące główną mikroflorę zwierząt, szczególnie w przewodzie pokarmowym, mogą też działać jako patogeny i często występują w glebie, oceanach i słodkiej wodzie. Najliczniejszymi rodzajami tego typu są *Bacteroides* i *Prevotella* (17). W ludzkich jelitach *Bacteroides* wykorzystują glikany do interakcji z tkanką jelitową, zapewniając ochronę przed patogenami i dostarczając składniki odżywcze pozostałym bakteriom jelit. Bacteroidetes rozkładają



Ryc. 1. Wpływ mikrobiomu na funkcje organizmu

materię organiczną o dużej masie cząsteczkowej, jak białka i węglowodany. Wchodzą w skład fizjologicznej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego (18).

Fusobacteria to jeden z trzech dominujących typów tworzących mikroflorę jelitową dorosłych psów, obok Firmicutes i Bacteroidetes. Rodzaj *Fusobacterium*, reprezentuje ok. 20% mikroflory (19). Występują też jako część normalnej flory narządów płciowych, ale mogą powodować ropnie, bakterieję i wstrząs septyczny (20).

Do Proteobacteria należą m.in. oportunistyczne patogeny, takie jak *Escherichia coli*, *Salmonella* i *Campylobacter*, ponadto *Acetobacter*, *Bartonella*, *Brucella*, *Rickettsia*, *Wolbachia*, *Pasteurella*, *Vibrio*, *Pseudomonas*. Niektóre Proteobacteria uczestniczą w metabolizmie białek, węglowodanów i witamin, zwłaszcza witaminy K i witamin z grupy B, syntezie składników odżywczych, tropizmie na błonę śluzową, metabolizmie leków i toksyn oraz spełniają funkcje barierowe. Przedstawiciele tego typu są też groźnymi patogenami człowieka i zwierząt (21, 22). Proteobakterie, podobnie jak Bacteroidetes, wytwarzają środowisko beztlenowe w jelitach niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania mikrobiomu (23).

Actinobacteria stanowią ok. 4% mikroflory dorosłego psa, zaś u szczeniąt poniżej 56 dni życia stanowią poniżej 1% mikroflory kału (24). *Streptomyces*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* i *Micrococcus* to producenci antybiotyków, uczestniczą w metabolizmie składników odżywczych (25), natomiast niektórzy przedstawiciele tego rodzaju są patogenami (*Mycobacterium* spp., *Actinomyces bovis*, *A. israeli*, *Nocardia*, *Rhodococcus equi*, *Corynebacterium diphtheriae*) (26).

Skóra

Mikrobiom wraz ze skórą i jej wytworami chroni przed zakażeniem, urazami oraz działaniem substancji toksycznych (27). Zapoczątkowuje on i zapewnia stałą stymulację odporności miejscowej i ogólnej organizmu (28). U psów, u których prawie wszystkie miejsca na skórze są pokryte sierścią, istnieje bardziej jednolite siedlisko dla mikroflory i dlatego trudno wyróżnić, w odróżnieniu od człowieka,

wysocze wyspecjalizowane nisze ekologiczne zasiedlane przez odrębne gatunki drobnoustrojów. Występują jednak wyraźne różnice ilościowe w mikrobiomie skóry zdrowych i chorych psów oraz w składzie mikroflory patogennej skóry, zwłaszcza mikroflorze zakażającej rany (30, 31).

Mikrobiom skóry psa tworzy pięć głównych typów bakterii: Proteobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Actinobacteria i Bacteroidetes (32). Okazało się przy tym, że skład mikroflory skóry jest specyficzny dla poszczególnych osobników, przy czym u części psów występują w skórze wszystkie typy bakterii, a u innych psów tylko niektóre z głównych typów. Fusobakterie są główną gromadą jedynie na łapach, czołe psa (33) i pachwinach (34). Okolica odbytu jest zasiedlona głównie przez Bacteroidetes, a następnie Firmicutes i Fusobacteria. Co więcej, Proteobacteria, które są jednym z głównych typów zamieszkujących psią skórę, występują bardzo rzadko. Pomimo że u każdego psa można wyróżnić własny profil mikrobiotów, występują wspólne taksony, chociaż niekiedy nieliczne, które stanowią mikroflorę rdzenia skóry (35). Na skład i różnorodność mikroflory skóry wpływa głównie człowiek. Członkowie rodziny mieszkający wspólnie nie tylko dzielą się mikroflorą między sobą, ale również z psami (36). Na skład mikrobiomu skóry wpływa w pewnym stopniu rasa psa, środowisko, zmienność genetyczna psów, styl życia lub higiena (37). Zmiany w strukturze i składzie mikroflory skóry mogą spowodować stan dysbiotyczny, który – jeśli nie zostanie wyleczony – może doprowadzić do chorób skóry. W atopowym zapaleniu skóry obserwuje się mniejszą różnorodność bakterii i zwiększony odsetek gatunków *Staphylococcus* (w szczególności *S. pseudintermedius*) i *Corynebacterium* w porównaniu do zdrowych psów (38) i grzybów. Co ciekawe, najczęściej na skórze, niezależnie od lokalizacji ciała i stanu zdrowia psa, jest *Alternaria* i *Cladosporium* (39). Natomiast w atopowym zapaleniu skóry tła alergicznego (roztocze kurzu domowego) nie występują znaczące różnice w różnorodności mikroflory w porównaniu do zdrowych. Jednak u psów chorych znacznie wzrastała liczba *Staphylococcus* spp. i *Corynebacterium* spp. (40). W atopowym zapaleniu skóry oprócz gronkowców zwiększa się ilość *Blumeria* spp. (41). Microbiota skóry, szczególnie *S. pseudointermedius* i *Malassezia pachydermatis*, są jedną z przyczyn zakażeń wtórnych w atopowym zapaleniu skóry (42, 43). Chermprapai i wsp., badając skład mikrobiomu skóry okolicy pach, pachwin, okołogałkowej i tułowia u psów z atopowym zapaleniem skóry, stwierdzili w tych obszarach dominację *Pseudomonas* (5,61 ± 1,96%), *Kocuria* (5,29 ± 0,62%), *Porphyromonas* (4,31 ± 1,52%), *Staphylococcus* (3,65% ± 0,72%) i *Corynebacterium* (3,31% ± 1,08). Wśród grzybów dominował takson „Niezidentyfikowany 01” oraz *Epicoccum* (4,02 ± 0,63%), *Blumeria* (2,68% ± 0,32%) i *Ramularia* (2,66 ± 2,31 (44). Tak jak skóra właściwa, tak i tkanka podskórna zdrowych psów jest jałowa, a z powierzchni skóry izoluje się najczęściej *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus* (45), to bakterie, które występują u psów z ropnym zapaleniem skóry i zapaleniem tkanki podskórnej, są

częstymi mieszkańcami powierzchni skóry i prawdopodobnie stanowią wtórne zanieczyszczenia (46). U psów z nowotworem z komórek tłuszczowych populacja drobnoustrojów na powierzchni skóry i skórze właściwej jest powiązana z guzem. Wzrasta liczba Firmicutes (chore 30 ± 4,8%, zdrowe 21 ± 9,7%) i bakterii z rodziny Corynebacteriaceae (chore 6,5 ± 3,4% zdrowe 2,4 ± 0,7%) na powierzchni skóry psów chorych w porównaniu do psów zdrowych. Najbardziej reprezentatywne typy mikroflory skóry właściwej psów z nowotworem były podobne do występujących na powierzchni skóry. Najliczniej występowały bakterie z rodzin Corynebacteriaceae, Staphylococcaceae, Moraxellaceae, Peptostreptococcaceae, Porphyromonadaceae i Nocardiaceae (47).

Nasilenie odporności miejscowej i ogólnej jest ściśle uzależnione od mikroflory komensalicznej. W tych procesach ważną rolę odgrywa mikrobiom skóry (48). Komensale skóry indukują ekspresję głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC klasy II w keratynocytach poprzez IL-22. Z kolei keratynocyty w naskórku wykazujące ekspresję MHC klasy II regulują produkcję IFN- γ limfocytów T CD4+ w tym regionie (49). Pod wpływem drobnoustrojów lub wydzielanych przez drobnoustroje substancji zwiększa się ekspresja szlaków odpornościowych, która obejmuje aktywację receptora Toll-podobnego (TLR), kaskadę dopełniacza, białka przeciwdrobnoustrojowe (AMP), ekspresję genów związaną z IL-1 i zasiedlanie komórek T (50, 51). Na przykład *S. epidermidis* ogranicza inwazję *Candida albicans* poprzez indukcję wytwarzania IL-17A i aktywację TCD8+, zaś przez aktywację limfocytów T $\gamma\delta$ i indukcję ekspresji perforyny-2 umożliwia likwidację zakażenia *S. aureus* (52).

Komensale skóry hamują kolonizację skóry przez patogeny produkując drobnocząsteczkowe peptydy, białka, lipidy (53). Komensaliczne gronkowce skóry indukują defensyny β (HBD-3) i RNAzy 7 w keratynocytach przez aktywację receptora Toll-podobnego 7 (TRL-7), EGFR i czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Komensale zwiększają wrodzoną odporność keratynocytów na patogeny przez zwiększenie ekspresji adenozymonofosforanu (AMP) i hamowanie supresji NF- κ B. Moduliny wytwarzane przez *S. epidermidis* hamują selektywnie takie patogeny skóry, jak paciorkowce z grupy A oraz *S. aureus* i zapobiegają tworzeniu biofilmu przez tę bakterię (54). Gronkowce koagulazo-ujemne, *Staphylococcus epidermidis* i *S. homini*, składnik mikrobiomu zdrowej skóry, ograniczają wzrost patogennego *S. aureus*. Gronkowce koagulazo-ujemne syntetyzują peptydy autoindukujące (AIP), które hamują kolonizację *S. aureus* poprzez aktywację dodatkowego regulatora genu (agr), który jest globalnym regulatorem wirulencji u *S. aureus* (55, 56). *Corynebacterium* może zmniejszać zjadliwość *S. aureus* (57). Drobnoustroje skóry generują także pęcherzyki zewnątrzkomórkowe i pęcherzyki błonowe (EV/MV, extracellular vesicles and membrane vesicles). Wiadomo, że EV/MV biorą udział w rozwoju i aktywacji limfocytów B i T (58). EV/MV z indukują IL-8 i GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) poprzez aktywację kaskady sygnalizacyjnej

TLR2 (59). EV komensalicznej mikroflory łagodzą zapalenie skóry w mysim modelu atopowego zapalenia skóry poprzez przywrócenie homeostazy skóry (60).

Przewód pokarmowy

Przewód pokarmowy stanowi unikalne środowisko dla kolonizacji przez mikroorganizmy dzięki kontaktom z pokarmem i wodą zanieczyszczoną przez drobnoustroje stale bytujące w środowisku, jak i związane ze zwierzętami oraz człowiekiem. Mikroorganizmy, które kolonizują przewód pokarmowy po urodzeniu, w dużym stopniu decydują o składzie mikrobiomu w ciągu całego życia (61). Okres wzrostu młodych osobników jest przy tym kluczowy dla zdrowia i rozwoju. Rozwijający się mikrobiom jest jednak bardziej podatny na działanie czynników niszczących aniżeli u osobników dorosłych (62).

Możliwość wewnątrzmacicznej kolonizacji bakterijnej płodu u psów badano poprzez analizę składu mikroflory smółki i łożyska. Bakterie wykryto w 86,5% próbek smółki i 57% próbek łożyska pobranych bezpośrednio po urodzeniu (63). Najczęściej ze smółki i łożyska izoluje się *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Neisseria zoodegmatis* (64). W przewodzie pokarmowym szceniąt w pierwszych dwóch dniach życia 60% mikroflory tworzą Firmicutes, reszta to Proteobacteria i Bacteroidetes (65). U szceniąt w wieku trzech tygodni Bacteroidetes tworzą 37% mikroflory mikrobiomu jelit (66). Po odstawieniu zwiększa się aktywność i liczebność bakterii jelitowych związana z pojawieniem się nowego rodzaju pokarmu. Liczebność Bacteroidetes wzrosła z poniżej 1% w drugim dniu życia do 39% w 56 dniu i stale wzrasta aż do osiągnięcia wieku dorosłego (67). Po odsadzeniu wzrasta też względna ilość Bacteroidetes i Fusobacteria (68). Ostatecznie po odsadzeniu dominuje Firmicutes, przy czym spada liczebność przedstawicieli Clostridiaceae i *Lactobacillus*, podczas gdy wzrasta liczebność innych gatunków np. *C. hiranonis* i *Faecali bacterium* (69).

Mikrobiom jelit jest jednym z najważniejszych czynników od których zależy zdrowie poprzez wpływ na metabolizm, odporność miejscową przewodu pokarmowego i odporność ogólną (70), behawior organizmu, syntezę witamin i postbiotyków oraz ograniczanie rozwoju patogenów przewodu pokarmowego. Serotonina wytwarzana głównie w jelitach odpowiada za oś jelitowo-mózgową (71). Zdrowy i stabilny mikrobiom może jednocześnie działać pro- i przeciwapalnie i szybko reaguje na infekcje (17).

Mikrobiom jelit tworzą bakterie, archea, wirusy i organizmy eukariotyczne. Bakterie, których liczba u zdrowego psa wynosi 10^{12} – 10^{14} (72) należą do pięć głównych typów: Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria (68), przy czym dominują Fusobacterium, Bacteroidetes, Firmicutes (17). Podczas gdy jelito cienkie zasiedlają zarówno bakterie tlenowe, jak i fakultatywnie beztlenowe, okrężnica jest skolonizowana prawie wyłącznie przez beztlenowce (73). Wśród Firmicutes dominują *Clostridia* (Ruminococcaceae, Peptostreptococcaceae, Lachnospiraceae), *Bacilli* (*Streptococcus* i *Lactobacillus*) i *Erysipelotrichi*

(*Turicibacter*, *Catenibacterium* i *Coprobacillus*; 74). Natomiast wśród Bacteroidetes występują *Prevotella*, *Bacteroides*, *Megamonas* (17). Actinobacteria to głównie *Corynebacteriaceae* i *Coriobacteriaceae*.

Skład mikrobiomu jelit zmienia się w zależności od rodzaju diety stosowanej przez dłuższy okres czasu oraz od leków przeciwdrobnoustrojowych. Koncentraty zwiększają liczbą Firmicutes rozkładających błonnik i produkujących duże ilości maślanu oraz powodują zmniejszenie liczby *Fusobacteria* i *Proteobacteria* (75). Natomiast dieta oparta na surowym mięsie i bogata w tłuszcze powoduje wzbogacenie mikrobiomu w *Proteobacteria* i *Fusobacteria*. Surowa karma bogata w białko zwierzęce przyspiesza namnażanie się bakterii z rodzin Clostridiaceae, Proteobacteria i Fusobacteria, a z typu Firmicutes rodzin *Lactobacillus* i *Clostridium*, powodując równocześnie ogólny spadek liczebności *Peptostreptococcus* i *Faecalibacterium*, *Bacteroides* i *Prevotella* (76). Stwierdzano też różnice w mikrobiomie psów sterylizowanych i niesterylizowanych (77) i pomiędzy różnymi rasami (78). *Bifidobacterium* spp. (Bifidobacteriaceae), *Lactobacillus* spp. (Lactobacillaceae) i *Faecalibacterium* spp. (Ruminococcaceae) występujące obficie w mikrobiomie jelit fermentują węglowodany, które są później przekształcane w maślan w szlaku transferazy butyrylo-CoA: octan-CoA, który jest preferowanym źródłem energii dla kolonocytów (79).

Interakcje między mikroflorą jelitową a odpornością gospodarza są złożone, dynamiczne i zależą od właściwości mikrobiota (80). Kolonizacja błon śluzowych na wczesnym etapie życia odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu układu odpornościowego (81). Największą część kolonizacji ma miejsce po urodzeniu i pochodzi głównie z mikroflory matki (82). Bakterie przewodu pokarmowego stymulują swoiste i nieswoiste mechanizmy odporności organizmu. Przez pobudzenie tkanki limfatycznej związanej z błonami śluzowymi (MALT) i stymulację syntezy przeciwciał klas IgG, IgM i IgA, SIgA i SIgM zostaje zahamowana adhezja patogenów do nabłonka śluzówki jelit i ich wnikaniu w głąb błon śluzowych. Limfocyty T CD4+ są kluczowym składnikiem nabytego układu odpornościowego. Jelitowe limfocyty T CD4+ zlokalizowane są głównie w dolnej części jelita. Po stymulacji naiwne limfocyty T CD4+ mogą różnicować się na cztery główne podtypy: limfocyty T pomocnicze 1 (Th1), Th2, Th17 lub limfocyty T regulatorowe (Treg). Te różne podtypy komórek T CD4+ wyróżniają się ekspresją różnych czynników transkrypcyjnych i cytokin (83). Mikroflora jelitowa odgrywa ważną rolę w rozwoju limfocytów T CD4+, zarówno w jelicie, jak i poza nim. Wykazano, że *Bacteroides fragilis* indukuje rozwój ogólnoustrojowej odpowiedzi Th1 poprzez cząsteczki polisacharydu A (PSA; 84). Pod wpływem sygnałów otrzymywanych od mikroflory jelit prekursorzy jelitowych komórek pomocniczych T mogą różnicować się w homeostazie w komórki Treg i hamują produkcję Th17. IL-10 wytwarzana przez Treg sprzyja homeostazie układu odpornościowego. W przypadku braku komórek Treg niekontrolowane efektorowe komórki T pod wpływem antygenów segmentowanych bakterii nitkowatych produkują IL-23

i rozwija się stan zapalny (85). *Clostridium IV* i *XIVA* przez stymulację Treg indukują odpowiedź przeciwzapalną (86). Endotoksyna (LPS), peptydoglikan, glikoproteiny, kwasy uronowe, białka szoku termicznego bakterii mikrobiomu, wpływając na ekspresję receptorów Toll-podobnych (TLRs), aktywują szlaki sygnałowe. Następnym specyficznym aktywowaniem szlaków sygnałowych jest ekspresja genów regulujących odpowiedź immunologiczną. Ma miejsce indukcja wielu cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), TNF α . Efektem współdziałania keratynocytów, komórek układu immunologicznego i mikrobiomu jest pojawienie się peptydów przeciwbakteryjnych (87).

Dysbioza jelitowa polega na zmianach mikroflory naturalnej mikrobiomu, co znajduje odbicie w transkryptomie, proteomie i metabolomie drobnoustrojów. Cechuje się ona wzrostem ilości fakultatywnych bakterii beztlenowych z rodziny *Enterobacteriaceae* (88). U ludzi i u zwierząt występuje w otyłości (89) i chorobach przemiany materii (90), nowotworzeniu (91), a także w zaburzeniach neurologicznych. Nie wiadomo, czy dysbioza jest objawem choroby, czy raczej jej przyczyną. Silna dysbioza rozwija się też u psów w ostrej bieguncie, i wtedy spada ilość *Blautia* spp., *Ruminococcus* spp., *Faecalibacterium prauitzii* oraz *Turicibacter* spp. producentów krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. U psów z ostrą krwotoczną biegunką spadkowi liczebności *Blautia*, *Faecalibacterium* oraz *Turicibacter* spp. towarzyszy znaczny wzrost liczby gatunków *Sutterella* i *Clostridium perfringens* w porównaniu ze zdrowymi psami (92, 93). Psy z przewlekłymi enteropatiami cechują się znacznie mniejszą różnorodnością bakterii w kale w porównaniu do psów zdrowych (94). U psów z idiopatyczną chorobą zapalną jelit zmniejsza się ilość *Fusobacteria* i *Bacteroidetes*, zwłaszcza rodzin *Bacteroidaceae* i *Prevotellaceae*. Wśród *Firmicutes* zmniejsza się ilość bakterii z rodzin *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae* i *Lachnospiraceae* (94).

Jama nosowa i jama ustna

W mikrobiomie jamy nosowej zdrowych psów przeważają *Acinobacteria* i *Proteobacteria*, podczas gdy w mikrobiomie jamy ustnej dominują *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* i *Tenericutes*. Wyraźne zróżnicowanie mikroflory jamy nosowej stwierdzono w zależności od charakteru pracy psów. W mikrobiomie jamy nosowej u psów użytych do wykrywania noszonych przez człowieka materiałów wybuchowych i broni palnej (vapor wake dogs) dominuje *Cardiobacterium* i *Riemerella*, natomiast *Sphingobacterium* dominował w grupie psów używanych do wykrywania narkotyków. *Gemella* i *Aggregatibacter* dominowały u psów wykrywających materiały wybuchowe, zaś *Pigmentiphaga*, *Chryseobacterium* i *Parabacteroides* występowały w większych ilościach u psów vapor wake (95). W wymazach z jamy nosowej psów w dużych ilościach występują gronkowce, zwłaszcza *Staphylococcus intermedius* (96), *S. felis*, *S. cohnii*. Psy i właściciele mają w jamie nosowej od 9 do 29% podobnych gatunków bakterii. Zarówno u psów, jak

i u ludzi w wymazach z nosa przeważały *Firmicutes*, *Proteobacteria*, a następnie *Bacteroidetes*, *Acinobacteria*, *Tenericutes* i *Synergistetes*. Phylum *Fusobacteria* zidentyfikowano wyłącznie w wymazach z nosa ludzi (97). Tress i wsp., potwierdzają dominację paciorkowców w mikrobiomie jamy nosowej zdrowych psów i identyfikują ponadto *Moraxella*, *Cardiobacteriaceae*, *Phyllobacterium* i *Porphyromonas* (98). W chorobach zmienia się dominacja bakterii w mikrobiomie nosa. Na przykład w grzybiczym zapaleniu błony śluzowej nosa wzrasta ilość *Staphylococcaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Enterobacteriaceae* i *Neisseriaceae*, w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu błony śluzowej nosa rośnie liczba przedstawicieli *Pasteurellaceae* i *Lactobacillaceae* (99).

Układ moczowo-płciowy

Najczęściej w drogach rodnych samic i samców psów występuje *E. coli* i *S. pseudintermedius* (100). Pęcherz moczowy psa nie jest środowiskiem sterylnym, posiada własną, unikalną i zróżnicowaną mikroflorę w porównaniu z mikroflorą odbytu i narządów płciowych. Nie występują różnice pomiędzy płciami w składzie mikroflory moczu, narządów płciowych i odbytu. U obu płci w moczu i narządach płciowych w mikrobiomie dominuje typ *Proteobacteria*, z przedstawicielami *Pseudomonas* spp., *Sphingobium* spp., *Acinetobacter johnsonii*, niesklasyfikowanymi bakteriami z rodzin *Bradyrhizobiaceae*, *Xanthomonadaceae*. Dominuje wśród nich *Pseudomonas* spp. W moczu wykryto ponadto dziewięć operacyjnych jednostek taksonomicznych o średniej względnej liczebności powyżej 0,1%: *Delftia* spp., *Streptophyta*, *Sphingomonas* spp., *Brevundimonas diminuta*, bakterie z rodziny *Caulobacteraceae*, *Propionibacterium acnes*, *Pedobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp. (101). Natomiast z klinicznych zakażeń dróg moczowych u psów izoluje się najczęściej *E. coli*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. i *Klebsiella* spp. (102, 103).

W oparciu o sekwencjonowanie DNA nowej generacji (NGS, next-generation sequencing) okazało się, że w moczu zdrowych psów występują najobficiej grzyby *Didymella glomerata*, *Trichosporon* spp., *Cryptococcus naganishia*, a także że dominuje pięć rodzajów bakterii: *Comamonadaceae* (4,6% względna obfitość), *Sphingomonas* (4,4%), *Staphylococcus* (4,0%), *Propionibacterium* (3,8%), i *Streptococcus* (3,7%; 104). Godnym uwagi jest fakt, że w moczu klinicznie zdrowych psów wykrywa się też bakterie chorobotwórcze lub warunkowo chorobotwórcze jak np. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Pseudomonas*, *Nocardia*, *Neisseria*, *Mycoplasma*, *Camphylobacter*, *Bacteroides* (105).

Mikrobiom zmienia się w chorobach oraz pod wpływem leków przeciwdrobnoustrojowych, immunosupresorów i środków odkażających, stosowania probiotyków i prebiotyków. Na skład mikrobiomu psa wpływa ponadto kontakt z człowiekiem, a także środowisko geograficzne życia. Charakter i nasilenie tych zmian mikrobiomu wymaga odrębnego omówienia.

Piśmiennictwo

- Marchesi J.R., Ravel J.: The vocabulary of microbiome research: a proposal, *Microbiome* 2015, 3, 31, DOI: 10.1186/s40168-015-0094-5.
- Lederberg J., McCray A.T.: 'Ome sweet' omics – a genealogical treasury of words, *Scientist*, 2001, 15, 8–18.
- Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome, *Nature* 2012, 486, 207–214.
- Gliński Z., Kostro K.: Mikrobiom: Charakterystyka i znaczenie, *Żywiec Wet.* 2015, 90, 446–450.
- Jones S.: Trends in microbiome research, *Nat. Biotechnol.* 2013, 31, 277, <https://doi.org/10.1038/nbt.2546>
- Baquero F., Nombela C.: The microbiome as a human organ, *Clin. Microbiol. Infect.* 2012, 18, 2–4.
- Nolan I.: Alzheimer's symptoms transferred via microbiota transplant, *Neuroscience* 2023, <https://neurosciencenews.com/alzheimers-microbiome-24960>
- Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F.: Dysbiosis in inflammatory bowel disease, *Gut*. 2004, 53, 1–4.
- Hooks K.B., O'Malley M.A.: Dysbiosis and its discontents, *mBio*. 2017, 8, e01492–17.
- Fischer D., Cernava T., Champomier Vergès M.C., Charles, Chen X., Coccolin L., Eversole K., Corral G.H., Kazou M., Kinkel L., Lange L., Lima N., Loy A., Macklin J.A., Maguin E., Mauchline T., McClure R., Mitter B., Ryan M., Sarand I., Smidt H., Schelke B., Roume H., Kiran G.S., Selvin J., de Souza R.S.C., van Overbeek L., Singh B.K., Wagner M., Walsh A., Sessitsch A., Schlotter M.: Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges, *Microbiome* 2020, 8, 103, <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Hood L., Rowen L.: The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine, *Genome Med.* 2013, 5, 79, <https://doi.org/10.1186/gm483>
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B.: Gut microbiota in health and disease, *Physiol Rev.* 2010, 90, 859–904.
- Nagano Y., Itoh K., Honda K.: The induction of Treg cells by gut-indigenous Clostridium, *Curr. Opin. Immunol.* 2012, 24, 392–397.
- Browne H.P., Almeida A., Kumar N., Vervier K., Adoum A.T., Viciani E., Dawson N.J.R., Forster S.C., Cormie C., Goulding D., Lawle T.D.: Host adaptation in gut Firmicutes is associated with sporulation loss and altered transmission cycle, *Genome Biol.* 2021, 22, 204, <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02428-6>
- Ma X.X., Fan P., Li L.S., Qiao S.Y., Zhang G.L., Li D.F.: Butyrate promotes the recovering of intestinal wound healing through its positive effect on the tight junctions, *J. Anim. Sci.* 2012, 90, 266–268.
- Buddington R.K.: Postnatal changes in bacterial populations in the gastrointestinal tract of dogs, *Am. J. Vet. Res.* 2003, 64, 646–651.
- Hand D., Wallis C., Colyer A., Penn C.W.: Pyrosequencing the canine faecal microbiota: breadth and depth of biodiversity, *PLoS ONE* 2013, 8, DOI: 10.1371/journal.pone.0053115.
- Thomas F., Hehemann J.H., Rebuffet E., Czjzek M., Michel G.: Environmental and gut Bacteroidetes: The food connection, *Front Microbiol.* 2011, 2, 93, DOI: 10.3389/fmicb.2011.00093.
- Suchodolski J.S., Camacho J., Steiner J.M.: Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis, *FEMS Microbiol Ecol.* 2008, 66, 567–578.
- Gupta R.S., Sethi M.: Phylogeny and molecular signatures for the phylum Fusobacteria and its distinct subclades, *Anaerobe* 2014, 28, 182–198.
- Khanna S., Tosh P. K.: A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease, *Mayo Clinic Proc.* 2014, 89, 107–114, 2014.
- Rizzatti G., Lepetuso R., Gibiino G., Binda C., Gasbarrini A.: Proteobacteria: A common factor in human diseases, *BioMed Res. Int.* 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/9351507>
- Moon C.D., Young W., Maclean P.H., Cookson A.L., Birmingham E.N.: Metagenomic insights into the roles of Proteobacteria in the gastrointestinal microbiomes of healthy dogs and cats, *Microbiol. Open* 2018, 7, DOI: 10.1002/mbo3.677.
- Guard B.C., Mila H., Steiner J.M., Mariani C., Suchodolski J.S., Chastant-Maillard S.: Characterization of the fecal microbiome during neonatal and early pediatric development in puppies, *PLoS ONE* 2017, 12, DOI: 10.1371/journal.pone.0175718.
- Barka E.A., Vatsa P., Sanchez L., Gaveau-Vaillant N., Jacquard C., Meier-Kolthoff J.P.: Taxonomy, physiology, and natural products of Actinobacteria, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016, 80, 1–43.
- Miao V., Davies J.: Actinobacteria: the good, the bad, and the ugly, *Antonie van Leeuwenhoek* 2010, 98, 143–150.
- Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L.: Skin microbiota: a source of disease or defense?, *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 442–455.
- Wanke I., Steffen H., Christ C., Krismer B., Gotz F., Peschel A., Schaller M., Schittek B.: Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways, *J. Invest. Dermatol.* 2011, 13, 282–290.
- Griffin G.M., Holt D.E.: Dog-bite wounds, bacteriology and treatment outcome in 37 cases, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2001, 37, 453–460.
- Nelson L.L.: Surgical site infections in small animal surgery, *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2011, 41, 1041–1056.
- Windahl U., Bengtsson B., Nyman A.K., Holst B.S.: The distribution of pathogens and their antimicrobial susceptibility patterns among canine surgical wound infections in Sweden in relation to different risk factors, *Acta Vet. Scand.* 2015, 57, 11–16.
- Cuscó A., Sánchez A., Altet L., Ferrer L., Francino O.: Individual signatures define canine skin microbiota composition and variability, *Front. Vet. Sci.* 2017, 4, <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00006>
- Song S.J., Lauber C., Costello E.K., Lozupone C.A., Humphrey G., Berg-Lyons D., Caparoso J.G., Knights D., Clemente J.C., Nakielny S., Gordon J.I., Fierer N., Knight R.: Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs, *eLife digest* 2013, 2, 1–22.
- Pierezan F., Olivry T., Paps J.S., Lawhon S.D., Wu J., Steiner J.M., Suchodolski J.S., Hoffmann A.R.: The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis, *Vet. Dermatol.* 2016, 5, 332–e82, DOI: 10.1111/vde.12366.
- Jaeger K., Linek M., Power H.T., Bettenay S.V., Zabel S., Rosychuk R.A., Mueller R.S.: Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents, *Vet. Dermatol.* 2010, 21, 118–122.
- Rodrigues-Hoffmann A., Patterson A.P., Diesel A., Lawhon S.D., Ly H.J., Elkins Stephenson C., Mansell J., Steiner J.M., Dowd S.E., Olivry T., Suchodolski J.S.: The skin microbiome in healthy and allergic dogs, *PLoS One* 2014, 9, DOI: 10.1371/journal.pone.0083197.
- Findley K., Grice E.A.: The skin microbiome: a focus on pathogens and their association with skin disease, *PLoS Pathog.* 2014, 10, DOI: 10.1371/journal.ppat.1004436.
- Bradley C.W., Morris D.O., Rankin S.C., Cain C.L., Misis A.M., Houser T., Mauldin L.A., Grice E.A.: Longitudinal evaluation of the skin microbiome and association with microenvironment and treatment in canine atopic dermatitis, *J. Invest. Dermatol.* 2016, 136, 1182–1190.
- Meason-Smith C., Diesel A., Patterson A.P., Older C.E., Mansell J.M., Suchodolski J.S., Hoffmann A.R.: What is living on your dog's skin? Characterization of the canine cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis, *FEMS Microbiol. Ecol.* 2015, 91, 1–12.
- Pierezan F., Olivry T., Paps J.S., Lawhon S.D., Wu J., Steiner J.M., Suchodolski J.S., Hoffmann A.R.: The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis, *Vet. Dermatol.* 2016, 5, 332–e82, DOI: 10.1111/vde.12366.
- Chermprapai S., Ederveen T.H., Broere F., Broens E.M., Schlotter Y.M., van Schalkwijk S., Boekhorst J., van Hijum S.A.F.T., Rutten V.P.M.G.: The bacterial and fungal microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an exploratory study, *Vet. Microbiol.* 2019, 229, 90–99.
- Santoro D., Marsela R., Pucheu-Haston C.M., Eisenschenk M.N., Nuttall T., Bizikova P.: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction, *Dermatol.* 2015, 26, 84, DOI: 10.1111/vde.12197.
- Bjerre R.D., Bandier J., Skov L., Engstrand L., Johansen J.D.: The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: A systematic review, *Br. J. Dermatol.* 2017, 177, 1272–1278.
- Chermprapai S., Ederveen T.H., Broere F., Broens E.M., Schlotter Y.M., van Schalkwijk S., Boekhorst J., van Hijum S.A.F.T., Rutten V.P.M.G.: The bacterial and fungal microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an exploratory study, *Vet. Microbiol.* 2019, 229, 90–99.
- García-Fonticoba R., Ferrer L., Francino O., Cuscó A.: The microbiota of the surface, dermis and subcutaneous tissue of dog skin, *Anim. Microbiome* 2020, 2, 34, <https://doi.org/10.1186/s42523-020-00050-8>
- Rosa F.B., Older C.E., Meason-Smith C., Suchodolski J.S., Lingswiler S., Mansell J.E., Hoffmann A.R.: Analysis of bacterial and fungal nucleic acid in canine sterile granulomatous and pyogranulomatous dermatitis and panniculitis, *Vet. Pathol.* 2018, 55, 124–132.
- Zamarian V., Catozzi C., Cuscó A., Stefanello D., Ferrari R., Ceciliani F., Francino O., Sánchez A., Grieco V., Zani D., Talenti A., Crepaldi P., Lecchi C.: Characterization of skin surface and dermal microbiota in dogs with mast cell tumor, *Sci. Rep.* 2020, 10, 12634, DOI: 10.1038/s41598-020-69572-0.
- Chinnappan M., Harris-Tryon T.A.: Novel mechanisms of microbial crosstalk with skin innate immunity, *Exper. Dermatol.* 2021, 30, 1484–1495.
- Tamoutounour S., Han S.J., Deckers J., Constantinides M.G., Hura-bielle C., Harrison O.J., Bouladoux N., Linehan J.L., Link V.M., Vujkovic-Cvijin I., Perez-Chaparro P.J., Rosshart S.P., Rehemann B., Lazarevic V., Belkaid Y.: Keratinocyte-intrinsic MHC II expression controls microbiota-induced Th1 cell responses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019, 116, 23643–23652.
- Meisel J.S., Sfyroera G., Bartow-McKenney C., Gimblet C., Bugayev J., Horwinski J., Kim B., Brestoff J.R., Tyldsley A.S., Zheng Q,

- Hodkinson B.P., Artis D., Grice E.A.: Commensal microbiota modulate gene expression in the skin, *Microbiome* 2018, 6, 20, DOI: 10.1186/s40168-018-0404-9.
51. Erin Chen Y., Fischbach M.A., Belkaid Y.: Skin microbiota–host interactions, *Nature* 2018, 553, 427–436.
 52. Pastar I., O'Neill K., Padula L., Head C.R., Burgess J.L., Chen V., Garcia D., Stojadinovic O., Hower S., Plano G.V., Thaller S.R., M., Strbo N.: Staphylococcus epidermidis boosts innate immune response by activation of gamma delta T cells and induction of perforin-2 in human skin, *Front. Immunol.* 2020, 11, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.550946>
 53. Takahashi T., Yamasaki K.: Psoriasis and antimicrobial peptides, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6791, DOI: 10.3390/ijms21186791.
 54. Iwase T., Uehara Y., Shinji H., Tajima A., Seo H., Takada K., Agata T., Mizunoe Y.: Staphylococcus epidermidis Esp, inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization, *Nature* 2010, 465, 346–349.
 55. Brown M.M., Kwiecinski J.M., Cruz L.M., Shahbandi A., Todd D.A., Cech N.B., Horswill A.R.: Novel peptide from commensal Staphylococcus simulans blocks methicillin-resistant Staphylococcus aureus quorum sensing and protects host skin from damage, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020, 64, <https://doi.org/10.1128/AAC.00172-20>
 56. Paharik A.E., Parlet C.P., Chung N., Todd D.A., Rodriguez E.I., van Dyke M.J., Cech N.B., Horswill A.R.: Coagulase-negative staphylococcal strain prevents Staphylococcus aureus colonization and skin infection by blocking quorum sensing, *Cell Host Microbe* 2017, 22, 746–756.
 57. Ramsey M.M., Freire M.O., Gabrilksa R.A., Rumbaugh K.P., Lemon K.P.: Staphylococcus aureus shifts toward commensalism in response to Corynebacterium species, *Front. Microbiol.* 2016, 7, 1230, DOI: 10.3389/fmicb.2016.01230.
 58. Buzas E.I.: The roles of extracellular vesicles in the immune system, *Nature Rev. Immunol.* 2023, 23, 236–250.
 59. Choi E.J., Lee H.G., Bae I.H., Kim W., Park J., Lee T.R., Cho E.G.: Propionibacterium acnes-derived extracellular vesicles promote acne-like phenotypes in human epidermis, *J. Invest. Dermatol.* 2018, 138, 1371–1379.
 60. Zhou H., Tan X., Chen G., Liu X., Feng A., Liu Z., Liu W.: Extracellular vesicles of commensal skin microbiota alleviate cutaneous inflammation in atopic dermatitis mouse model by reestablishing skin homeostasis, *J. Invest. Dermatol.* 2023, 11: S0022–202X(23)00169-0, DOI: 10.1016/j.jid.2023.02.023.
 61. Lathrop S.K., Bloom S.M., Rao S.M., Nutsch K., Lio C.W., Santacruz N., Peterson D., Stappenbeck T.S., Hsieh C.S.: Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota, *Nature* 2011, 478, 250–254.
 62. Schwarzer M., Strigini M., Leulier F.: Gut microbiota and host juvenile growth, *Calcif. Tissue Int.* 2018, 102, 387–405.
 63. Zakošek Pipan M., Kajdič L., Kalin A., Plavec T., Zdovc I.: Do newborn puppies have their own microbiota at birth? Influence of type of birth on newborn puppy microbiota, *Theriogenology* 2020, 152, 18–28
 64. Garrigues Q., Apper E., Chastant S., Mila H.: Gut microbiota development in the growing dog: A dynamic process influenced by maternal, environmental and host factors, *Front. Vet. Sci.* 2022, 9, <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.964649>
 65. Guard B.C., Mila H., Steiner J.M., Mariani C., Suchodolski J.S., Chastant-Maillard S.: Characterization of the fecal microbiome during neonatal and early pediatric development in puppies, *PLoS ONE* 2017, 12, DOI: 10.1371/journal.pone.0175718.
 66. Buddington R.K.: Postnatal changes in bacterial populations in the gastrointestinal tract of dogs, *Am. J. Vet. Res.* 2003, 64, 646–651.
 67. Omatsu T., Omura M., Katayama Y., Kimura T., Okumura M., Okumura A., Murata Y., Mizutani T.: Molecular diversity of the faecal microbiota of toy poodles in Japan, *J. Vet. Med. Sci.* 2018, 80, 749–754.
 68. Pilla R., Suchodolski J.S.: The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease, *Front. Vet. Sci.* 2020, 6, 498, DOI: 10.3389/fvets.2019.00498.
 69. You I., Kim M.J.: Comparison of gut microbiota of 96 healthy dogs by individual traits: breed, age, and body condition score, *Animals* 2021, 11, 2432, DOI: 10.3390/ani11082432.
 70. Villablanca Chung H., Pamp S.J., Hill J., Surana N.K., Edelman S.M., Troy E.B., Reading N.C., Wang S., Mora J.R., Umesaki Y., Mathis D., Benoist C., Relman D., Kasper D.L.: Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota, *Cell* 2012, 149, 1578–1593.
 71. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F.: Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis, *Behav. Brain Res.* 2015, 277, 32–48.
 72. Suchodolski J.S.: Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought, *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2011, 41, 261–272.
 73. Honneffer J.B., Steiner J.M., Lidbury J.A., Suchodolski J.S.: Variation of the microbiota and metabolome along the canine gastrointestinal tract, *Metabolomics* 2017, 13, 1–20.
 74. Garcia-Mazcorro J.F., Lanerie D.J., Dowd S.E., Paddock C.G., Grutzner N., Steiner J.M., Ivanek R., Suchodolski J.S.: Effect of a multispecies symbiotic formulation on fecal bacterial microbiota of healthy cats and dogs as evaluated by pyrosequencing, *FEMS Microbiol. Ecol.* 2011, 78, 542–554
 75. Middelbos I.S., Vester Boler B.M., Qu A., White B.A., Swanson K.S., Fahey G.C. Jr.: Phylogenetic characterization of fecal microbial communities of dogs fed diets with or without supplemental dietary fiber using 454 pyrosequencing, *PLoS ONE* 2010, 5, e9768, DOI: 10.1371/journal.pone.0009768.
 76. Schmidt M., Unterer S., Suchodolski J.S., Honneffer J.B., Guard B.C., Lidbury J.A., Steiner J.M., Fritz J., Kölle P.: The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed bones and raw food (BARF) diets and dogs fed commercial diets, *PLoS ONE* 2018, 13, DOI: 10.1371/journal.pone.0201279.
 77. Scarsella E., Stefanon B., Cintio M., Licastro D., Sgorlon S., Monego S.D., Sandi M.: Learning machine approach reveals microbial signatures of diet and sex in dog, *PLoS One* 2020, 15, e0237874.
 78. Reddy K.E., Kim H.R., Jeong J.Y., So K.M., Lee S., Ji S.Y., Kim M., Lee H.J., Lee S., Kim K.H., Kim M.: Impact of breed on the fecal microbiome of dogs under the same dietary condition, *J. Microbiol. Biotechnol.* 2019, 29, 1947–1956.
 79. Rivera-Chavez F., Zhang L.F., Faber F., Lopez C.A., Byndloss M.X., Olsan E.E., Xu G., Velazquez E.M., Lebrilla C.B., Winter S.E., Bäuml A.J.: Depletion of butyrate-producing Clostridia from the gut microbiota drives an aerobic luminal expansion of Salmonella, *Cell Host Microbe* 2016, 19, 443–454.
 80. Zheng D., Liwinski T., Elinav E.: Interaction between microbiota and immunity in health and disease, *Cell Res.* 2020, 30, 492–506.
 81. Gensollen T., Iyer S.S., Kasper D.L., Blumberg R.S.: How colonization by microbiota in early life shapes the immune system, *Science* 2016, 352, 539–544.
 82. Gomez de Agüero M., Ganai-Vonarbarg S.C., Fuhrer T., Rupp S., Uchimura Y., Steinert A., Heikenwalder M., Hapfelmeier S., Sauer U., McCoy K.D., Macpherson A.J.: The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development, *Science* 2016, 351, 1296–1302.
 83. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C., Rochet V., Pisi A., de Paepe M., Brandi G., Eberl G., Snel J., Kelly D., Cerf-Bensussan N.: The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses, *Immunity* 2009, 31, 677–689.
 84. Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O., Kasper D.L.: An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system, *Cell* 2005, 122, 107–118.
 85. Ivanov I. I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U.I., Wei D., Goldfarb K.C., Santee C.A., Lynch S.V., Tanoue T., Imaoka A., Itoh K., Takeda K., Umesaki Y., Honda K., Littman D.R.: Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria, *Cell* 2009, 139, 485–498.
 86. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y., Taniguchi T., Takeda K., Hori S., Ivanov I.I., Umesaki Y., Itoh K., Honda K.: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species, *Science* 2011, 331, 337–341.
 87. Tizard I.R., Jones S.W.: The microbiota regulates immunity and immunologic diseases in dogs and cats, *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2018, 48, 307–322.
 88. Vazquez-Baeza Y., Hyde E.R., Suchodolski J.S., Knight R.: Dog and human inflammatory bowel disease rely on overlapping yet distinct dysbiosis networks, *Nat. Microbiol.* 2016, 1, 16177, DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.177.
 89. Handl S., German A.J., Holden S.L., Dowd S.E., Steiner J.M., Heilmann R.M., Grant R.W., Swanson K.S., Suchodolski J.S.: Fecal microbiota in lean and obese dogs, *FEMS Microbiol. Ecol.* 2013, 84, 332–343.
 90. Montoya-Alonso J.A., Bautista-Castano I., Pena C., Suarez L., Juste M.C., Tvarijonaviciute A.: Prevalence of canine obesity, obesity-related metabolic dysfunction, and relationship with owner obesity in an obesogenic region of Spain, *Front. Vet. Sci.* 2017, 4, 59, DOI: 10.3389/fvets.2017.00059.
 91. Zitvogel L., Dailly R., Roberti M.P., Routy B., Kroemer G.: Anti-cancer effects of the microbiome and its products, *Nat. Rev. Microbiol.* 2017, 15, 465–478.
 92. Suchodolski J.S., Markel M.E., Garcia-Mazcorro J.F., Unterer S., Heilmann R.M., Dowd S.E., Kachroo P., Ivanov I., Minamoto Y., Dillman E.M., Steiner J.M., Cook A.K., Toresson L.: The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease, *PLoS ONE* 2012, 7, DOI: 10.1371/journal.pone.0051907
 93. Unterer S., Busch K., Leipig M., Hermanns W., Wolf G., Straubinger R.K., Mueller R.S., Hartmann K.: Endoscopically visualized lesions, histologic findings, and bacterial invasion in the gastrointestinal mucosa of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome, *J. Vet. Intern. Med.* 2014, 28, 52–58.
 94. Minamoto Y., Minamoto T., Isaiah A., Sattasathuchana P., Buono A., Rangachari V.R., McNeely I.H., Lidbury J., Steiner J.M., Suchodolski J.S.: Fecal short-chain fatty acid concentrations and dysbiosis in dogs with chronic enteropathy, *J. Vet. Intern. Med.* 2019, 33, 1608–1618.

95. Isaiah A., Hoffmann A.R., Kelly R., Mundell P., Steiner J.M., Suchodolski J.S.: Characterization of the nasal and oral microbiota of detection dogs, *PLoS One* 2017, **12**, e0184899.
96. Horsman S., meler E., Mikkelsen D., Mallyon J., Yao H., Magalhães R.J.S., Gibson J.S.: Nasal microbiota profiles in shelter dogs with dermatological conditions carrying methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus* species, *Sci. Rep.* 2023, **13**, 4844, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31385-2>
97. Yehualaeshet T., Edmonds-Wiggins G., Jones C., Graham M., DillardAoi N., Samuel T.: Bacterial microbiome of nasal swabs from healthy dogs and their owners: bacterial diversity, intra- and interspecies interface, *Int. J. Vet. Anim. Med.* 2019, **2**, 120, DOI: 10.31021/ijvam.20192120.
98. Tress B., Dorn E.S., Suchodolski J.S., Nisar T., Ravindran P., Weber K., Hartmann K., Schulz B.S.: Bacterial microbiome of the nose of healthy dogs and dogs with nasal disease, *PLoS ONE* 2017, **12**, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176736>
99. Vangrinsven E., Fastrès A., Taminiau B., Billen F., Daube G., Clercx C.: Assessment of the nasal microbiota in dogs with fungal rhinitis before and after cure and in dogs with chronic idiopathic rhinitis, *BMC Microbiol* 2023, **23**, 104, <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02828-7>
100. Hutchins R.G., Vaden S.L., Jacob M.E., Harris T.L., Bowles K.D., Wood M.W., Bailey C.S.: Vaginal microbiota of spayed dogs with or without recurrent urinary tract infections, *J. Vet. Intern. Med.* 2014, **28**, 300–304.
101. Burton E.N., Cohn L.A., Reinero C.N., Rondt H., Moore S.G., Ericsson A.C.: Characterization of the urinary microbiome in healthy dogs, *PLoS One*, 2017, **12**, DOI: 10.1371/journal.pone.0177783.
102. Thompson M.F., Litster A.L., Platell J.L., Trott D.J.: Canine bacterial urinary tract infections: new developments in old pathogens, *Vet. J.* 2011, **190**, 22–27.
103. Wooley R.E., Blue J.L.: Quantitative and bacteriological studies of urine specimens from canine and feline urinary tract infections, *J. Clin. Microbiol.* 1976, **4**, 326–329.
104. Melgarejo T., Oakley B.B., Krumbeck J.A., Tang S., Krantz A., Linde A.: Assessment of bacterial and fungal populations in urine from clinically healthy dogs using next-generation sequencing, *J. Vet. Intern. Med.* 2021, **35**, 1416–1426.
105. Oh Y.I., Kim H.J., Kim Y.M., Kim S.S., Kim J.K., Kim H.W., Kang B.J., Youn H.Y.: Antimicrobial resistance of bacterial isolates from positive urine culture in four hundred five dogs between 2013–2014, *Int. J. Appl. Res.Vet Med.* 2017, **15**, 99–107.

Prof. zw. dr hab. mgr mikrobiol. Z. Gliński,
e-mail: zgliński@o2.pl