

Możliwość wykorzystania przeszczepu mikrobioty kałowej w leczeniu chorób zakaźnych u psów

Klaudia Dubniewicz¹, Zbigniew Arent^{1,2}, Laura Pardyak², Patrycja Walczak³

z Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Weterynaryjnej¹ i Ośrodka Medycyny Eksperymentalnej i Innowacyjnej² Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie oraz Sekcji Koła Epidemiologicznego Koła Naukowego Medyków Weterynaryjnych UCMW Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie³

Mikrobiotę układu pokarmowego psów tworzy ponad 10¹² mikroorganizmów (1), które zaangażowane są w szereg procesów biologicznych. Stymulują motorykę układu pokarmowego, wspierają energetycznie komórki jelit, spełniają rolę ochronną przed patogenami, zapewniają kluczowe metabolity i witaminy czy modulują układ immunologiczny (2, 3, 4). Zmiany w składzie mikrobioty jelitowej (znane jako dysbioza) są zauważane w takich jednostkach chorobowych, jak choroby zapalne jelit, otyłość, cukrzyca, choroby nowotworowe, atopie, czy nawet zaburzenia w zachowaniu (5, 6, 7, 8, 9, 10). Dysbioza może być wyrażona przy użyciu wartości liczbowej znanej jako indeks dysbiozy (ang. dysbiosis index – DI). DI jest obliczany na podstawie wyników z real-time PCR konkretnych taksonów bakterii w materiale pochodzącym z treści jelit (11). Zmiany w wartości DI odzwierciedlają zmiany w kompozycji mikrobioty jelitowej. Wartości mniejsze od 0 korelują ze zdrowym mikrobiomem, zaś wartości większe lub równe 0 wskazują na dysbiozę (11).

Jedną z nowszych metod, obok antybiotykoterapii czy probiotykoterapii, za pomocą której wpływać można na mikrobiotę jelitową, jest przeszczep mikrobioty kałowej (ang. faecal microbiota transplant – FMT). Pierwsze doniesienia na temat użycia FMT, opublikowane w 1958 r., dotyczyły leczenia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego

Faecal microbiota transplants with particular emphasis on the treatment of canine infectious diseases

Dubniewicz K.¹, Arent Z.^{1,2}, Pardyak L.², Walczak P.¹, University Centre of Veterinary Medicine¹, Centre of Experimental and Innovative Medicine², University of Agriculture in Cracow, Epidemiological Section of Veterinary Medicine Student Research Group UCMW University of Agriculture in Cracow³

The intestinal microbiota is involved in everyday physiological processes of the animal host. Alteration in the composition of this ecosystem, referred as dysbiosis, is closely related to various disorders, including acute and chronic gastrointestinal infections. Faecal microbiota transplantation (FMT), is a novel procedure involving the administration of a faecal sample from a healthy animal donor to a patient with a disease. The exact mechanism of action has not been identified yet, but it is believed that not only bacteria but also viruses, fungi and protists and other microorganisms may exert positive influence on the gut's environment and functions. FMT as an alternative to standard, antibiotic therapy is a promising prospect for treating some disorders, especially in *Clostridioides difficile* infection and acute or chronic enteropathies. In veterinary medicine, FMT remains in the early stages of research. Here, key aspects of FMT in canine medicine are outlined and research focused on the introduction this method for in the treatment of infectious gastrointestinal disorders in dogs is reviewed.

Keywords: faecal microbiota transplant, FMT, canine patient.

u ludzi (13). Metoda ta została zaadaptowana w medycynie zwierząt towarzyszących. Ogólne wskazania do przeszczepu mikrobioty jelitowej u tych zwierząt są podobne do tych w medycynie ludzkiej. FMT znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki (14), zakażeń *Clostridioides difficile* (15, 16) oraz nieswoistego zapalenia jelit (17). Niniejszy artykuł prezentuje przegląd ogólnych zasad i możliwości zastosowania przeszczepu kału w leczeniu zakażeń przewodu pokarmowego.

Mechanizm działania przeszczepu mikrobioty kałowej

Przeszczep mikrobioty kałowej stanowi eksperymentalną metodę medyczną mającą na celu przywrócenie równowagi w mikrobiocie jelitowej. Kał od zdrowych i przebadanych dawców wprowadzany jest do przewodu pokarmowego biorców (18). Korzystny efekt występuje najprawdopodobniej z powodu wielokierunkowego działania terapii. Większa różnorodność mikrobioty jelitowej po procedurze FMT wpływa na rywalizację o składniki odżywcze i prowadzi do konkurencyjnego wypierania bakterii chorobotwórczych z nisz (19). Warunki dla wzrostu enteropatogenów stają się mniej korzystne także ze względu na produkcję substancji antydrobnoustrojowych wykazujących działanie bakteriostatyczne lub bakteriobójcze (m.in. bakteriocyn; 20).

Tabela 1. Ogólne kryteria przesiewowe dla odpowiedniego dawcy kału dla psów zaproponowane przez Chaitmana i Grashena (26)

Wywiad i badanie kliniczne
Wiek: rok – 10 lat
Brak historii podróży poza lokalny obszar
Brak problemów zdrowotnych w ciągu ostatnich 6–12 mies.
Brak przewlekłych chorób przewodu pokarmowego, alergii lub chorób o podłożu immunologicznym
Brak przyjmowania antybiotyków w ciągu ostatnich 12 mies.
Regularne szczepienia zgodnie z kalendarzem szczepień
Zrównoważona dieta
Kondycja ciała między 4 a 6 w 9-punktowej skali
Prawidłowa konsystencja kału
Badania laboratoryjne
Prawidłowy wynik morfologii krwi
Prawidłowy wynik badań biochemicznych krwi
Negatywny wynik badania na obecność pasożytów w kale (należy rozważyć odrobaczenie)
Negatywny wynik dla patogenów kałowych
Dodatkowo: prawidłowe wyniki testów czynności jelit (stężenie kobalaminy i folianów w surowicy), testów immunoenzymatycznych enzymów trzustkowych (immunoreaktywność lipazy trzustkowej i immunoreaktywność czynników trypsynopodobnych), testów endokrynologicznych (stężenie kortyzolu, tyroksyny i hormonu tyreotropowego)
Ocena mikrobiomu kałowego
Indeks dysbiozy kału poniżej 0

FMT bezpośrednio oddziałuje na wrodzone i adaptacyjne mechanizmy immunologiczne błony śluzowej. Procedura może wpływać na indukcję limfocytów T regulatorowych w okrężnicy oraz stymulować produkcję IL-10 (21). Obserwuje się również istotne obniżenie poziomów cytokin prozapalnych, takich jak IFN- γ , IL-1 β i TNF- α (22). Liczba komórek prezentujących antygen ulega zmniejszeniu (21). Te kompleksowe zmiany prowadzą w rezultacie do modulacji odpowiedzi immunologicznej błony śluzowej oraz skutecznej redukcji procesu zapalnego.

Inne hipotezy koncentrują się na produkcji kwasów żółciowych. W okrężnicy skład kwasów żółciowych jest fizjologicznie zdominowany przez wtórne kwasy żółciowe (23). Brak mikroorganizmów zdolnych do hydrolizy soli żółciowych i biotransformacji pierwotnych kwasów żółciowych może być czynnikiem predysponującym do infekcji enteropatogenami, takimi jak *C.difficile*, *C.perfringens* czy *E.coli* (24). FMT zdaje się przywracać metabolizm kwasów żółciowych i tłuszczowych do prawidłowego poziomu (25).

Przygotowanie i wykonanie przeszczepu mikrobioty kałowej

W medycynie weterynaryjnej w dalszym ciągu nie zostały opracowane oficjalne protokoły dotyczące selekcji dawcy, jak i samego procesu przeszczepu kału. Chaitman i Grashen (26) przedstawili ogólne kryteria przesiewowe dla odpowiedniego wyboru dawców (tab. 1). Głównym celem tej selekcji jest zapewnienie, że użyty kał nie spowoduje szkody dla biorcy, a jakość przeszczepu będzie optymalna.

Do przygotowania przeszczepu zaleca się użycie świeżej próbki kału w ciągu sześciu godzin od defekacji (18). Niektórzy autorzy sugerują użycie kału od wielu dawców (27). Do czasu dalszej obróbki kał powinien być przechowywany w temperaturze pokojowej i przetwarzany jak najszybciej (18). Przy braku takiej możliwości, dopuszczalne jest chłodzenie w temperaturze 4°C w celu krótkotrwałego przechowywania (28) lub mrożenie w temperaturze –80°C przez maksymalnie sześć miesięcy (29). Pobrany materiał miesza się najczęściej z roztworem soli fizjologicznej (12). W kolejnym kroku roztwór ulega homogenizacji i przefiltrowaniu przez sterylną gazę (30).

Dokładna dawka kału, jaką należy zastosować u psa, nie została jednoznacznie określona. Niemniej jednak niektórzy badacze sugerują dawkowanie 3–7 g kału na każdy kilogram masy ciała zwierzęcia (16, 17, 31). Procedura może być przeprowadzana zarówno drogą doustną (np. przy pomocy sondy, enteroskopii, kapsułki), jak i doodbytniczą (m.in. za pomocą lewatywy, kolonoskopii; 14, 15, 30, 32). Każda z tych metod posiada pewne ograniczenia i powinna być odpowiednio dobrana do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeszczep mikrobioty kałowej w leczeniu zakażeń *Clostridioides difficile* (CDI)

Przeszczep mikrobioty jelitowej jest z powodzeniem stosowany u ludzi z zakażeniami *Clostridioides difficile* (ang. *C. difficile* infection – CDI), zwłaszcza gdy

pacjent nie reaguje na leczenie antybiotykami lub rozwija nawracające zakażenie (33, 34). Skuteczność terapii jest wysoka i waha się między 85 a 90% (35). Dotychczas opublikowano jedynie dwie prace poświęcone tematyce zastosowania przeszczepu kałowego u psów z zapaleniem okrężnicy i nawracającą biegunką związaną z infekcją *C. difficile*, u których standardowa antybiotykoterapia nie przyniosła sukcesu. W pierwszej z nich badacze przeprowadzili dostępną terapię FMT (16). Pacjentowi, za pomocą strzykawki, podano *per os* 30 ml roztworu kału (60 g kału w 50 ml wody kranowej). W literaturze opisano również przeszczep mikrobioty kałowej przeprowadzony za pomocą kolonoskopii. 60 ml roztworu kału (65 mg kału na 250 ml 0,9% NaCl) podano bezpośrednio do okrężnicy (15). W obu przypadkach zaobserwowano normalizację konsystencji kału i częstotliwości defekacji. Nie odnotowano działań niepożądanych.

Analiza powyższych wyników wskazuje, że przeszczep mikrobioty jelitowej może stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w przypadku biegunki związanej z trudno leczącym się CDI u psów. Badania sugerują, że FMT eliminować może nawet kolonizację *C. difficile* (15). Uważa się, że szybkie przywrócenie równowagi mikrobiotycznej jest mechanizmem leżącym u podstaw skuteczności terapii. FMT normalizuje metabolizm krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, ale także kwasów żółciowych (25), a to właśnie pierwszorzędowe kwasy żółciowe stymulują kiełkowanie przetrwalników *C. difficile* (23). Co więcej, w jednym z badań u ludzi, sterylny filtrat pochodzący z kału dawcy wykazał skuteczność w leczeniu CDI u pacjentów, co sugerowałoby, że to składniki niebakteryjne mogą odgrywać znaczącą rolę w procesie leczniczym (36).

W medycynie ludzkiej normalizacja składu mikroorganizmów może wystąpić już po 24 godz. od przeprowadzenia procedury (37). Długoterminowe efekty przeszczepu mikrobioty kałowej u psów z CDI nie zostały jeszcze dokładnie zbadane, ale zaobserwowano szybki powrót do zdrowia i brak nawracającej biegunki do 6 miesięcy po zabiegu (15, 16).

Przeszczep mikrobioty kałowej w leczeniu parwowirozy psów

Parwowiroza psów jest nadal aktualnym problemem w praktyce weterynaryjnej. Śmiertelność związana z zakażeniem może być wysoka i waha się od 36% u psów leczonych do 91% u psów nieleczonych (38). Dotychczas opublikowano tylko jeden raport dotyczący zastosowania FMT w leczeniu tej jednostki (39). Zwierzętom z grupy eksperymentalnej, oprócz standardowej terapii, podano porcję przeszczepu kału (10 g kału na 10 ml 0,9% NaCl). Przeszczep wprowadzono do proksymalnej części prostnicy. Żaden z psów nie wykazywał nieprawidłowości po zastosowanym leczeniu. Procedura nie wykazała istotnego statystycznie wzrostu wskaźnika przeżywalności między grupą kontrolną a eksperymentalną. Jednakże wśród psów z grupy otrzymującej FMT zaobserwowano szybsze ustąpienie biegunki

w ciągu 48 godz. od hospitalizacji. To z kolei wiązało się z przyspieszeniem procesu rekonwalescencji oraz obniżeniem kosztów terapii.

Zrozumienie mechanizmu działania przeszczepu mikrobioty kałowej w przypadku biegunki wirusowej nadal pozostaje niepełne. Biegunka wirusowa oddziałuje na różnorodność mikrobiomu jelitowego (40). Niektóre kwasy żółciowe mogą wpływać na szlaki sygnałowe związane z odpowiedzią przeciw-wirusową (41–43). W medycynie ludzkiej naukowcy podjęli udaną próbę leczenia zakażenia norowirusem przeszczepem mikrobioty jelitowej (44). Dlatego strategia terapeutyczna oparta na odbudowie mikrobioty jelitowej oraz metabolitów wydaje się być obiecującym narzędziem w wspomaganie leczenia biegunek wirusowych u psów.

Zależność pomiędzy przeszczepem mikrobioty kałowej a antybiotykoterapią

W praktyce weterynaryjnej antybiotyki są powszechnie stosowane w leczeniu biegunek, często bez względu na ich podłoże etiologiczne (45). Wiąże się to jednak z licznymi niekorzystnymi konsekwencjami. Na poziomie równowagi mikrobiologicznej jelit antybiotyki są istotnymi czynnikami zakłócającymi (46, 47). Zachwianie równowagi może prowadzić do zwiększonej podatności jelit na kolonizację i rozwój lekoopornych bakterii (48). Dlatego w FMT doszukuje się szansy na eliminację negatywnych skutków antybiotykoterapii.

W jednej z prac autorzy ocenili poprawę kliniczną oraz różnice w mikrobiocie i metabolitach u psów z ostrą biegunką leczonych przeszczepem mikrobioty jelitowej w postaci lewatywy doodbytniczej (5 g kału/kg m.c. na 60–120 ml 0,9% NaCl) lub dostępnym metronidazolem (49). Obie grupy wykazały poprawę konsystencji kału w czasie, ale u psów otrzymujących przeszczep zaobserwowano szybszą normalizację mikrobioty, zmniejszenie indeksu dysbiozy i obniżenie odsetka pierwotnych kwasów żółciowych, gdzie w grupie otrzymującej metronidazol wyniki wskazywały na utrzymującą się dysbiozę nawet po 28 dniach. Z kolei inne badanie dotyczyło regeneracji mikrobiomu i metabolomu jelitowego po podaniu tylozyny bez lub z przeszczepem mikrobioty jelitowej (50). Przeszczep podano poprzez lewatywę (10 ml/kg m.c. 10% roztworu kału w 0,9% NaCl) lub doustnie (dawka jw., odwirowany osad umieszczono w kapsułkach). Tylozyna wpłynęła na liczebność większości ocenianych grup bakterii i wywołała znaczący spadek stężenia wtórnych kwasów żółciowych. Jednakże efekty te nie były długotrwałe, a w grupie otrzymującej FMT wykryto marginalnie pozytywne różnice w regeneracji mikrobioty, zmianie wartości indeksu dysbiozy lub w stężeniach niesprężonych kwasów żółciowych.

Jak wynika z badań, przeszczep mikrobioty jelitowej może wykazywać podobną skuteczność w leczeniu biegunki, co antybiotyki (49). W badaniach na ludziach wykazano, że FMT doprowadził do eradykacji bakterii z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających β -laktamazy o rozszerzonym spektrum

oraz produkujących karbapenemazy, enterokoków opornych na wankomycynę i *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę, których leczenie konwencjonalną metodą byłoby bardzo trudne (51). Ponadto stosowanie przeszczepu wiąże się z mniejszą liczbą skutków ubocznych. Przypuszcza się, że FMT może pomóc w przywróceniu prawidłowego składu mikrobioty jelitowej po antybiotykoterapii, aczkolwiek według przytoczonych badań u psów ta kwestia pozostaje niejasna. Niemniej jednak w medycynie ludzkiej zaobserwowano obiecujące wyniki u pacjentów z biegunką poantybiotykową (52). Badania na myszach również wykazały, że przeszczep może skutecznie odwrócić dysbiozę związaną z podażą antybiotyków (53).

Ryzyko i ograniczenia

Pomimo wielu korzyści płynących z przeszczepu mikrobioty kałowej istnieje kilka ograniczeń i działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem. Poważna reakcja niepożądana może być spowodowana kontaminacją kału dawcy drobnoustrojami chorobotwórczymi, np. *C. perfringens* (54) lub lekoopornymi *E. coli* (55). W medycynie ludzkiej odnotowano dwa zgony związane z procesem podawania FMT z powodu aspiracji i zapalenia płuc (32, 58).

Z kolei do przyczyn niepowodzenia zaliczyć możemy zbyt wczesne zastosowanie antybiotyków po FMT (57), czy też niewłaściwą selekcję dawcy, a tym samym niską jakość przeszczepu (58). Składniki inne niż bakteryjne, które nie są rutynowo monitorowane podczas selekcji, również mogą mieć wpływ na wynik końcowy procedury. Badania pokazują także, że u psów z poważną dysbiozą odpowiedź na leczenie za pomocą FMT jest znacznie słabsza niż u psów, które przed przeszczepem prezentowały mniejsze odchylenia od normy (31). Dodatkowo, niektóre psy mogą wymagać kilkukrotnego podania przeszczepu (31).

Ze względu na fakt, że jest to metoda eksperymentalna, uzyskanie pisemnej zgody od właściciela jest obligatoryjne. Właściciel powinien znać wszystkie aspekty udziału psa w eksperymencie, w tym dotyczące procedury, leczenia, prawdopodobnych rezultatów oraz korzyści i ryzyka, włączając w to wszelkie możliwe zdarzenia niepożądane.

Podsumowanie

Przeszczep mikrobioty jelitowej stanowi nowe podejście terapeutyczne do leczenia chorób związanych z zaburzeniami mikrobioty zarówno u ludzi, jak i zwierząt. W medycynie weterynaryjnej istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia dalszych dobrze zaprojektowanych badań, co prawdopodobnie nastąpi w miarę postępu prac w medycynie ludzkiej. W kontekście weterynarii FMT pozostaje w fazie wczesnych badań i wymaga regulacji i standaryzacji za pomocą oficjalnych wytycznych. Cytowane badania wskazują na potencjał przeszczepu kału jako skutecznego narzędzia w leczeniu niektórych chorób zakaźnych psów. FMT jako alternatywa dla

standardowej antybiotykoterapii jawi się jako obiecująca perspektywa w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Piśmiennictwo

- 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.
- Ziese A.L., Suchodolski J.S.: Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases, *Vet. Clin. North Am. – Small Anim. Pract.* 2021, 51, 155–169.
- Blake A.B., Suchodolski J.S.: Importance of gut microbiota for the health and disease of dogs and cats, *Anim. Front.* 2016, 6, 37–42.
- Pilla R., Suchodolski J.S.: The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease, *Front. Vet. Scien.* 2020, 6, 498.
- Macedo H.T., Rentas M.F., Vendramini T.H.A., Macegoza M.V., Amaral A.R., Jeremias J.T., de Carvalho Balieiro J.C., Pfrimer K., Ferrioli E., Pontieri C.F.E., Brunetto M.A.: Weight-loss in obese dogs promotes important shifts in fecal microbiota profile to the extent of resembling microbiota of lean dogs, *Anim. Microbiome* 2022, 4, 1–13.
- Laia N.L., Barko P.C., Sullivan D.R., McMichael M.A., Williams D.A., Reinhart J.M.: Longitudinal analysis of the rectal microbiome in dogs with diabetes mellitus after initiation of insulin therapy, *PLoS One* 2022, 17, e0273792.
- Bae H., Lim S.K., Jo H.E., Oh Y., Park J., Choi H.J., Yu D.: Fecal microbiome in dogs with lymphoid and nonlymphoid tumors, *J. Vet. Intern. Med.* 2023, 37, 648.
- Rostaher A., Morsy Y., Favrot C., Unterer S., Schnyder M., Scharl M., Fischer N.M.: Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs – Preliminary Data, *Anim. (Basel)* 2022, 12, 2377.
- Kalenyak K., Isaiah A., Heilmann R.M., Suchodolski J.S., Burgener I.A.: Comparison of the intestinal mucosal microbiota in dogs diagnosed with idiopathic inflammatory bowel disease and dogs with food-responsive diarrhea before and after treatment, *FEMS Microbiol. Ecol.* 2018, 94, fix 173.
- Kirchoff N.S., Udell M.A.R., Sharpton T.J.: The gut microbiome correlates with conspecific aggression in a small population of rescued dogs (*Canis familiaris*), *PeerJ* 2019, 2019, e6103.
- AlShawaqfeh M.K., Wajid B., Minamoto Y., Markel M., Lidbury J.A., Steiner J.M., Serpedin E., Suchodolski J.S.: A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy, *FEMS Microbiol. Ecol.* 2017, 93, 11.
- Takáčová M., Bomba A., Tóthová C., Michálová A., Turňa H.: Any Future for Faecal Microbiota Transplantation as a Novel Strategy for Gut Microbiota Modulation in Human and Veterinary Medicine?, *Life (Basel, Switzerland)* 2022, 12, 723.
- Eiseman B., Silen W., Bascom G.S., Kauvar A.J.: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous, *Surgery* 1958, 44, 854–859.
- Cerquetella M., Marchegiani A., Rossi G., Trabalza-Marinucci M., Passamonti F., Isidori M., Rueca F.: Case Report: Oral Faecal Microbiota Transplantation in a Dog Suffering From Relapsing Chronic Diarrhea—Clinical Outcome and Follow-Up, *Front. Vet. Sci.* 2022, 9, 893342.
- Diniz A.N., Lobato F.C.F., Silva R.O.S., de Souza A. da C.F., Nepomuceno A.C., Marcelino S.A.C., Pierezan F., Lobato F.C.F., Silva R.O.S.: Faecal microbiota transplantation via colonoscopy in a dog with *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection, *Ciência Rural* 2021, 51, 1–6.
- Sugita K., Yanuma N., Ohno H., Takahashi K., Kawano K., Morita H., Ohmori K.: Oral faecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a dog: a case report, *BMC Vet. Res.* 2019, 15, 11.
- Niina A., Kibe R., Suzuki R., Yuchi Y., Teshima T., Matsumoto H., Kataoka Y., Koyama H.: Faecal microbiota transplantation as a new treatment for canine inflammatory bowel disease, *Bioscien. Microbiota, Food Health* 2021, 40, 98.
- Cammara G., Ianiro G., Tilg H., Rajilić-Stojanović M., Kump P., Satokari R., Sokol H., Arkkila P., Pintus C., Hart A., Segal J., Aloï M., Masucci L., Molinaro A., Scaldaferrì F., Gasbarrini G., Lopez-Sanroman A., Link A., de Groot P., de Vos W.M., Högenauer C., Malfertheiner P., Mattila E., Milosavljević T., Nieuwdorp J.M., Sanguinetti M., Simren M., Gasbarrini A., European FMT Working Group: European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice, *Gut* 2017, 66, 569–580.

19. Tuniyazi M., Hu X., Fu Y., Zhang N.: Canine Fecal Microbiota Transplantation: Current Application and Possible Mechanisms, *Vet. Sci.* 2022, **9**, 396.
20. Baktash A., Terveer E.M., Zwittink R.D., Hornung B.V.H., Corver J., Kuijper E.J., Smits W.K.: Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of Clostridium difficile Infections, *Front. Microbiol.* 2018, **9**, 1242.
21. Burrello C., Garavaglia F., Cribiù F.M., Ercoli G., Lopez G., Troisi J., Colucci A., Guglietta S., Carloni S., Guglielmetti S., Taverniti V., Nizzoli G., Bosari S., Caprioli F., Rescigno M., Facciotti F.: Therapeutic faecal microbiota transplantation controls intestinal inflammation through IL10 secretion by immune cells, *Nat. Commun.* 2018, **9**, 1–17.
22. Quraishi M.N., Shaheen W., Oo Y.H., Iqbal T.H.: Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease, *Clin. Exp. Immunol.* 2020, **199**, 24–38.
23. Blake A.B., Cigarroa A., Klein H.L., Khattab M.R., Keating T., Van De Coevering P., Lidbury J.A., Steiner J.M., Suchodolski J.S.: Developmental stages in microbiota, bile acids, and clostridial species in healthy puppies, *J. Vet. Intern. Med.* 2020, **34**, 2345–2356.
24. Kang J.D., Myers C.J., Harris S.C., Kakiyama G., Lee I.K., Yun B.S., Matsuzaki K., Furukawa M., Min H.K., Bajaj J.S., Zhou H., Hylemon P. B.: Bile Acid 7 α -Dehydroxylating Gut Bacteria Secrete Antibiotics that Inhibit Clostridium difficile: Role of Secondary Bile Acids, *Cell Chem. Biol.* 2019, **26**, 27–34.
25. Seekatz A.M., Theriot C.M., Rao K., Chang Y.M., Freeman A.E., Kao J.Y., Young V.B.: Restoration of short chain fatty acid and bile acid metabolism following fecal microbiota transplantation in patients with recurrent Clostridium difficile infection, *Anaerobe* 2018, **53**, 64–73.
26. Chaitman J., Gaschen F.: Fecal Microbiota Transplantation in Dogs, *Vet. Clin. North Am. – Small Anim. Pract.* 2021, **51**, 219–233.
27. Gal A., Barko P.C., Biggs P.J., Gedye K.R., Midwinter A.C., Williams D.A., Burchell R. K., Pazzi P.: One dog's waste is another dog's wealth: A pilot study of fecal microbiota transplantation in dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome, *PLoS One* 2021, **16**, e0250344.
28. Burz S.D., Abraham A.L., Fonseca F., David O., Chapron A., Béguet-Crespel F., Cénard S., Le Roux K., Patrascu O., Levenez F., Schwintner C., Blottière H. M., Béra-Maillet C., Lepage P., Doré J., Juste C.: A Guide for Ex Vivo Handling and Storage of Stool Samples Intended for Fecal Microbiota Transplantation, *Sci Rep* 2019, **9**, 8897.
29. Kim K.O., Gluck M.: Fecal microbiota transplantation: An update on clinical practice, *Clin. Endosc.* 2019, **52**, 137–143.
30. Garcia-Mazcorro J.F., Chaitman J., Jergens A., Gaschen F., Marks S., Marroquin-Cardona A., Richter K., Rossi G., Suchodolski J. S., Weese J. S.: Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice, *Vet. Med. (Auckland, NZ)* 2016, **7**, 71.
31. Toresson L., Spillmann T., Pilla R., Ludvigsson U., Hellgren J., Olmedal G., Suchodolski J.S.: Clinical Effects of Faecal Microbiota Transplantation as Adjunctive Therapy in Dogs with Chronic Enteropathies – A Retrospective Case Series of 41 Dogs, *Vet. Scien.* 2023, **10**, 271.
32. Zhang F., Cui B., He X., Nie Y., Wu K., Fan D., FMT-standardization Study Group: Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization, *Protein Cell.* 2018, **9**, 462–473.
33. Konturek P.C., Koziel J., Dieterich W., Haziri D., Wirtz S., Glowczyk I., Konturek K., Neurath M.F., Zopf Y.: Successful therapy of Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation, *J. Physiol. Pharmacol.* 2016, **67**, 859–866.
34. Ashraf M.F., Tageldin O., Nassar Y., Batool A.: Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Four-Year Single-Center Retrospective Review, *Gastroenterol. Res.* 2021, **14**, 237–243.
35. Wetterwik K.J., Trowald-Wigh G., Fernström L.L., Krovacek K.: Clostridium difficile in faeces from healthy dogs and dogs with diarrhea, *Acta Vet. Scand.* 2013, **55**, 23.
36. Ott S.J., Waetzig G.H., Rehman A., Moltzau-Anderson J., Bharti R., Grasis J.A., Cassidy L., Tholey A., Fickenscher H., Seegert D., Rosenstiel P., Schreiber S.: Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With Clostridium difficile Infection, *Gastroenterology* 2017, **152**, 799–811.
37. Khoruts A., Sadowsky M.J.: Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, **13**: 508–516.
38. Goddard A., Leisewitz A.L.: Canine Parvovirus, *Vet. Clin. North Am. – Small Anim. Pract.* 2010, **40**, 1041–1053.
39. Pereira G.Q., Gomes L.A., Santos I.S., Alfieri A.F., Weese J.S., Costa M.C.: Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection, *J. Vet. Intern. Med.* 2018, **32**, 707–711.
40. Park J.S., Guevarra R.B., Kim B.R., Lee J.H., Lee S.H., Cho J.H. Kim H., Cho J. H., Song M., Lee J. H., Isaacson R. E., Song K. H., Kim H. B.: Intestinal microbial dysbiosis in beagles naturally infected with canine parvovirus, *J. Microbiol. Biotechnol.* 2019, **29**, 1391–1400.
41. Kong F., Saif L.J., Wang Q.: Roles of bile acids in enteric virus replication, *Anim. Dis.* 2021, **1**, 2.
42. Su Y., Hou Y., Wang Q.: The enhanced replication of an S-intact PEDV during coinfection with an S1 NTD-del PEDV in piglets, *Vet. Microbiol.* 201, **228**, 202–212.
43. Kim Y., Chang K.O.: Inhibitory Effects of Bile Acids and Synthetic Farnesoid X Receptor Agonists on Rotavirus Replication, *J. Virol.* 2011, **85**, 12570–12577.
44. Barberio B., Massimi D., Bonfante L., Facchin S., Calò L., Trevenzoli M., Savarino E. V., Cattelan A.M.: Fecal microbiota transplantation for norovirus infection: a clinical and microbiological success, *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020, **13**, DOI:10.1177/1756284820934589.
45. Singleton D.A., Noble P.J.M., Sánchez-Vizcaíno F., Dawson S., Pinchbeck G.L., Williams N.J., Radford A.D., Jones P. H.: Pharmaceutical prescription in canine acute diarrhoea: A longitudinal electronic health record analysis of first opinion veterinary practices, *Front. Vet. Sci.* 2019, **6**, 218.
46. Menard J., Goggs R., Mitchell P., Yang Y., Robbins S., Franklin-Guild R.J. Thachil A.J., Altier C., Anderson R., Putzel G.G., McQueary H., Goodman L. B.: Effect of antimicrobial administration on fecal microbiota of critically ill dogs: dynamics of antimicrobial resistance over time, *Anim. Microbiome* 2022, **4**, 36.
47. 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.
48. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V.L., Cohen H.: Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, **10**, 572912.
49. Chaitman J., Ziese A-L., Pilla R., Minamoto Y., Blake A.B., Guard B.C., Isaiah A., Lidbury J.A., Steiner J.M., Unterer S., Suchodolski J.S.: Fecal Microbial and Metabolic Profiles in Dogs With Acute Diarrhea Receiving Either Fecal Microbiota Transplantation or Oral Metronidazole, *Front. Vet. Sci.* 2020, **7**, 192.
50. Marclay M., Dwyer E., Suchodolski J.S., Lidbury J.A., Steiner J.M., Gaschen F.P.: Recovery of Fecal Microbiome and Bile Acids in Healthy Dogs after Tylosin Administration with and without Fecal Microbiota Transplantation, *Vet. Sci.* 2022, **9**, 324.
51. Manges A.R., Steiner T.S., Wright A.J.: Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: A review, *Infect. Dis. (Auckl)*. 2016, **48**, 587–592.
52. Dai M., Liu Y., Chen W., Buch H., Shan Y., Chang L. Bay Y., Shen C., Zhang X., Huo Y., Huang D., Yang Z., Hu Z., He X., Pan J., Hu L., Pan X., Wu X., Deng B., Li Z., Cui B., Zhang F.: Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients, *Crit. Care* 201, **23**, 324.
53. Le Bastard Q., Ward T., Sidiropoulos D., Hillmann B.M., Chun C.L., Sadowsky M.J., Knights D., Montassier E.: Fecal microbiota transplantation reverses antibiotic and chemotherapy-induced gut dysbiosis in mice, *Sci. Rep.* 2018, **8**, 1–11.
54. Azimirad M., Yadegar A., Asadzadeh Aghdai H., Kelly C.R.: Enterotoxigenic Clostridium perfringens Infection as an Adverse Event after Faecal Microbiota Transplantation in Two Patients with Ulcerative Colitis and Recurrent Clostridium difficile Infection: A Neglected Agent in Donor Screening, *J. Crohn's Colitis* 2019, **13**, 960–961.
55. DeFilipp Z., Bloom P.P., Torres Soto M., Mansour M.K., Sater M.R.A., Huntley M.H., Turbett S., Chung R.T., Chen Y.B., Hohmann E.L.: Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant, *N. Engl. J. Med.* 2019, **381**, 2043–2050.
56. Baxter M., Ahmad T., Colville A., Sheridan R.: Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant, *Clin. Infect. Dis.* 2015, **61**, 136–137.
57. Allegretti J.R., Kao D., Sitko J., Fischer M., Kassam Z.: Early Antibiotic Use after Fecal Microbiota Transplantation Increases Risk of Treatment Failure, *Clin. Infect. Dis.* 2018, **66**, 134–135.
58. Tariq R., Hayat M., Pardi D., Khanna S.: Predictors of failure after fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021, **40**, 1383–1392.

Klaudia Dubniewicz,
e-mail: klaudia.dubniewicz@urk.edu.pl