

Białka ostrej fazy u zwierząt

MARCIN BIGOSZEWSKI, ANDRZEJ RYCHLIK, ANDRZEJ DEPTA

Zakład Diagnostyki Klinicznej Katedry Chorób Wewnętrznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM,
ul. Oczapowskiego 14, 10-957 Olsztyn

Bigoszewski M., Rychlik A., Depta A.

Acute phase proteins in domestic animals

Summary

Many kinds of adverse circumstances elicit acute phase response (APR) as a result of the cytokin-driven regulatory process. During this process immunological, nervous and endocrine systems are activated. The result of this is the modulated concentration of several sera factors. Its measurement has a strong predictive value. The main APP include: in horses - SAA, CRP, Hp; in cattle - SAA and Hp; in pigs - CRP; in dogs - CRP, AGP; in cats - SAA, AGP and/or Hp. A discussion of cytokine behaviour at the beginning of APR has been included in this article.

Keywords: acute phase response, acute phase protein, interleukin, animals

Funkcje obronne organizmu można podzielić na mechanizm odporności swoistej (*immunitas*) oraz nieswoisty układ obronny, zwany opornością (*resistentia*). Pierwsza jest związana z odpowiedzią na obce determinanty antygenowe (epitopy). W funkcjonowaniu oporności pośredniczą natomiast czynniki nieimmunologiczne określane jako host defence, w skład których wchodzi skóra, błony śluzowe, enzymy, śluz, itp. oraz nieswoiste czynniki humoralne, takie jak przeciwciała naturalne, niektóre białka surowicy, np.: białko wiążące lipopolisacharydy (lipopolysaccharide-binding protein - LBP), białko C-reaktywne (C-reactive protein - CRP) oraz receptory powierzchniowe makrofagów, limfocytów. Naturalne przeciwciała, LBP, CRP są w stanie aktywować cały system immunologiczny. Dowiedziono, że u ludzi CRP ma duże znaczenie w rozpoznawaniu obcych antygenów i inicjacji ich eliminacji przez pobudzanie mechanizmów odporności komórkowej i humoralnej drogą klasycznej aktywacji dopełniacza. Przy braku dopełniacza jednak białko to nie traci swej ochronnej roli - ma zdolność aktywacji fagocytozy. Dzieje się to prawdopodobnie dzięki zdolności CRP do bezpośredniej opsonizacji (21). Należy jednak nadmienić, że u niektórych gatunków zwierząt podobny mechanizm może nie mieć miejsca, chociażby ze względu na małą ekspresję genu CRP - tak jak dzieje się to, na przykład, u myszy (21).

Reakcja znana pod nazwą odpowiedzi ostrej fazy (acute phase response - APR), jest inicjowana w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek przez nagły wzrost stężenia cytokin, takich jak IL-1, IL-6, TNF- α będących mediatorami prozapalnymi (1). Pozostają one pod kontrolą mediatorów przeciwzapalnych, takich jak IL-

4, IL-10, czy IL-13. Cytokiny z kolei wpływają na zmianę stężenia osoczowych białek ostrej fazy. Białka te mają różne funkcje biologiczne i współdziałają ze sobą zarówno przy inicjacji, jak i regulacji odpowiedzi zapalnej. Dzięki temu służą one diagnostyce stanów zapalnych, i to często z dużą specyficznością, mają znaczenie w rozpoznawaniu, rokowaniu i monitorowaniu leczenia. Czynione są próby monitorowania za ich pomocą zdrowotności stad.

Jedną z podstawowych cytokin jest kachektyna, czyli TNF α (tumour necrosis factor). Prawdopodobnie zajmuje ona kluczowe miejsce w kaskadzie APR (4). Jest ona wydzielana przez zaktywowane monocyty i makrofagi, ale także przez limfocyty, fibroblasty i inne komórki. Należy do cytokin prozapalnych i wpływa na zwiększenie wydzielania innych interleukin prozapalnych (IL-1, IL-6). TNF α stymuluje procesy fagocytozy, agregacji granulocytów obojętnochłonnych i ich adherencji do śródbłonnka naczyń, zwiększa też ich migrację przez ściany naczyń. TNF powstaje w tkankach i we krwi znajduje się tylko przejściowo (około 1,5 godziny po zadziałaniu bodźca), wpływa na to również krótki okres półtrwania (kilkanaście minut) oraz wiązanie się z innymi białkami. Wykazano ważną rolę TNF w powstawaniu APR indukowanym lipopolisacharydami (LPS) (2). Udowodniono, że neutralizacja TNF przeciwciałami monoklonalnymi przeciw końskiej TNF (eqTNF MAB) w schorzeniach stawów wywołanych endotoksyną *E. coli* wydatnie zmniejszała powstawanie objawów klinicznych. Nie zmniejszało to jednak aktywności IL-6 (czego można by się spodziewać), ale poziom jej zdawał się dążyć do niższych wartości maksimum, osiąganych szybciej niż w prób-

kach kontrolnych. Maksimum aktywności TNF w płynie stawowym przypadało na 2 godziny po podaniu endotoksyny (8). Podobne wyniki uzyskali inni autorzy (4), jednak według nich poziom IL-6 obniżał się.

Inną ważną dla rozwoju APR cytokiną jest interleukina-6. Wytwarzana jest ona przez makrofagi, fibroblasty, komórki śródbłonka, limfocyty B i T oraz komórki mięśni gładkich, pobudzane do jej wytwarzania przez działanie takich czynników jak bakteryjne lipopolisacharydy (LPS), wirusy i inne cytokiny (IL-1 i TNF α). Interleukina ta jest zasadniczym induktorem produkcji białek ostrej fazy w wątrobie i pojawia się w około 8 godzin po zadziałaniu bodźca.

W trakcie procesów zapalnych interleukina-1 zwiększa proliferację limfocytów i uwalnianie pozostałych cytokin, wpływa na metabolizm i czynność wielu komórek uczestniczących w reakcji immunologicznej. Szczyt jej aktywności pojawia się około 3 godziny i trwa następne 3 od zadziałania bodźca.

TNF, IL-1 i IL-6 są najczęściej opisywanymi cytokinami w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zapaleniu stawów i kości oraz innych rodzajach zapaleń u ludzi i zwierząt. Przypisuje się im właściwości degeneracyjne stawów, poprzez indukcję i stabilizację proteaz. Badany jest także ich wpływ na rozwój i różnicowanie stanów zapalnych trzustki (4, 8, 15, 22). Interleukina-8 jest uważana za cytokinę wtórną w stosunku do TNF α i IL-1. Jest kolejnym mediatorem prozapalnym, wytwarzanym przez makrofagi, neutrofile i komórki śródbłonka. Wykazuje działanie chemotaktyczne dla granulocytów obojętnochłonnych, a bodźcem do jej uwalniania są monocyty, LPS, IL-1 i TNF. Pod wpływem IL-8 dochodzi do wczesnego aktywowania granulocytów obojętnochłonnych (15).

Do cytokin przeciwzapalnych należy IL-10 hamująca wydzielanie cytokin prozapalnych przez monocyty i makrofagi. Istnieją dane, że podanie IL-10 powoduje zmniejszenie nasilenia doświadczalnego zapalenia trzustki, głównie przez zahamowanie martwicy komórek, prawdopodobnie przez spowodowanie opóźnienia uwalniania TNF α z trzustki. Zaobserwowano także ochronną rolę IL-10 u myszy we wstrząsie wywołanym endotoksyną (15).

IL-4 jest wytwarzana przede wszystkim przez limfocyty T i komórki tuczne. Jej pojawienie się hamuje produkcję IL-1, TNF α , IL-8, podnosi natomiast produkcję IL-1Ra (receptor antagonist) przez monocyty i makrofagi. Cytokina ta zmniejsza w hepatocytach produkcję CRP pod wpływem IL-6 i zmniejsza zdolność monocytów do stymulacji wytwarzania innych pozytywnych białek ostrej fazy. Inną, wywodzącą się z limfocytów T cytokiną jest IL-13, dzieląca kierunek aktywności biologicznej z IL-4. Obie interleukiny zwiększają efekt stymulujący IL-1 β na hepatocyty produkujące IL-1Ra (6, 22).

Cytokiny wpływają na neurony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, system wydzielania wewnętrznego, inne tkanki i narządy, co prowadzi do

powstania gorączki i głębokich zmian metabolicznych i hormonalnych. Pobudzana jest oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, będąca podstawowym regulatorem czynności immunologicznych i zapalnych. Wzrasta także poziom insuliny, glukagonu i katecholamin. Aktywowany jest szpik kostny i funkcje leukocytów, wątroba jest stymulowana do produkcji białek ostrej fazy (acute phase proteins – APP). Do APP zalicza się m.in. LBP, CRP, fibrynogen, niektóre czynniki dopełniacza, inhibitory enzymów (np.: α_1 -antytrypsynę), białka przeciwzapalne, których stężenie może wzrastać od kilkuset do tysiąca razy w czasie 24-48 godzin.

W medycynie stosowane są trzy kryteria podziałów białek ostrej fazy. Ze względu na wielkość zmian stężeń w trakcie reakcji ostrej fazy – białka pozytywne i negatywne. Pozytywne to te, których stężenie może wzrastać:

- nawet tysiąckrotnie (CRP, surowiczy składnik amyloidu A – serum amyloid A – SAA);
- 2-4 krotnie (α_1 -kwaśna glikoproteina – α_1 -acid glycoprotein – AGP, α_1 -antytrypsyna – α_1 -antitrypsin – AAT, fibrynogen – Fibr., α_1 -antychochymotrypsyna – ACT);
- o 50% (ceruloplazmina – ceruloplasmin – Cp, składowe dopełniacza C₃ i C₄).

Białka negatywne to takie, których stężenia w czasie APR spadają (albumina, prealbumina i HDL-apolipoproteina A1, transtyreina – transthyretin, białko wiążące retinol – retinol-binding protein).

Uwzględniając kinetykę zmian stężeń rozróżnia się białka I rzutu, których stężenie zaczyna wzrastać kilka godzin po zadziałaniu bodźca i osiąga maksimum po 24 godzinach i białka II rzutu pojawiające się we krwi później i osiągające maksimum w drugiej, trzeciej dobie.

Należy nadmienić, że podziały te nie zawsze sprawdzają się w przypadku zwierząt i poszczególne białka u różnych gatunków mogą zmieniać swe miejsce w podziale.

Zaproponowano także podział oparty na typie cytokin działających na hepatocyty. Cytokiny typu pierwszego (typu IL-1) jak IL-1 β , TNF α i TNF β stymulują u człowieka produkcję CRP, SAA, AGP oraz C₃. Cytokiny typu drugiego (interleukiny-6) to IL-6, IL-11 (13).

U poszczególnych gatunków zwierząt ekspresja genów APP i ich stężenia w surowicy mogą różnić się zasadniczo. Podobnie jest z kinetyką zmian ich stężeń w czasie APR, dlatego każdy gatunek należy traktować oddzielnie.

Konie

SAA i CRP są głównymi białkami ostrej fazy u koni. Na bodźce zapalne reagują wcześniej i wyraźniej. Stężenie SAA w surowicy źrebiąt jest stosunkowo wysokie zaraz po urodzeniu i utrzymuje się w zakresie wartości 21,23 \pm 12,2 mg/l przez kolejne dwa tygodnie. Potem jego wartości wahają się między 10-30 mg/l, a

stabilizują u zwierząt 18-miesięcznych na poziomie ok. 21,5 mg/l (13) ($18,17 \pm 11,24$ mg/l (18)). Poziom ten utrzymuje się nawet u ciężarnych klaczy aż do 4 miesiąca przed porodem, a następnie wzrasta, aby w 3 dniu po porodzie osiągnąć maksymalną wartość $101,29 \pm 98,82$ mg/l. Spadek stężenia SAA w surowicy zaczyna się tydzień i kończy miesiąc po porodzie, osiągnięciem wartości sprzed ciąży. W stanach zapalnych stężenie amyloidu A wzrasta 4-20, a nawet 40-krotnie. Dzieje się tak już pierwszego dnia po zadziałaniu bodźca i trwa przez następne 5, do 6 dnia po leczeniu. Interesujące jest, że poziom SAA u źrebiąt z biegunką wzrasta w statystycznie istotny sposób, natomiast w przypadku zapalenia płuc i gorączki nie obserwuje się istotnej zależności. U koni kastrowanych poziom SAA wzrasta w 6 godzin po zabiegu 2,5-20 razy i spada do normy w ciągu 3 tygodni (18).

Stężenie CRP u koni również zależy od ich wieku: u noworodków jest niewykrywalne, u rocznych źrebiąt osiąga około 14 mg/l, a u zwierząt dorosłych 7-8 mg/l. Jego stężenie w osoczu rośnie około 6 razy po kastracji, 2-3-krotnie w czasie zapalenia płuc, jelit, stawów, osiągając maksymalny poziom po 3-5 dniach (13).

Bardzo ważnym białkiem ostrej fazy u koni jest haptoglobina (haptoglobin – Hp). Jej poziom oznaczany metodą immunodyfuzji radialnej wynosi u zdrowych źrebiąt ok. 5250 mg/l, aby z wiekiem obniżyć się i osiągnąć w wieku 18 miesięcy poziom 1540-2190 mg/l. W czasie wywołanego doświadczalnie zapalenia jej poziom wzrasta 1,5-9 razy w ciągu 2 do 5 dni. Powrót do wartości wyjściowych następuje w okresie około 4 tygodni (13).

α_2 -makroglobulina (α_2M) jest wielkocząsteczkowym białkiem, mającym znaczenie jako inhibitor proteaz. Jest ona syntetyzowana w wątrobie, a 80% kompleksów proteinowo- α_2 -makroglobulinowych jest wychwytywanych przez hepatocyty. W warunkach fizjologicznych także niektóre makrofagi płuc zawierają α_2 -makroglobulinę. W osoczu jej stężenie wynosi 4270 mg/l. α_2M pojawia się w licznych makrofagach i przestrzeniach pęcherzyków w oskrzelowo-śródmiaższowych przewlekłych stanach zapalnych. Jej poziom osiąga wówczas wartość 6000 mg/l (13, 23).

Bydło

U tego gatunku zwierząt najbardziej reaktywnymi białkami ostrej fazy są SAA i Hp. Pomiar Hp utrudnia kilka czynników; po pierwsze jej niski poziom w surowicy zdrowych zwierząt, często poniżej granicy wykrywalności dla standardowych testów wiązania hemoglobiny. Następnym utrudnieniem jest polimorficzność i silne spolimeryzowanie tego białka, które to czynniki zaburzają zarówno testy wiązania Hp jak i immunochemiczne. Opisano sposób ilościowego określania Hp u krów za pomocą metody HPLC (high performance liquid chromatography), polegającej na depolimeryzacji białka za pomocą 2-merkaptetanolu i

produkcji prostej formy tetramerycznej obciążonej cyjanomethemoglobina, rozdzielaniu kompleksu przez filtrację żelową HPLC i mierzeniu absorbancji przy długości fali 398 nm (17). Dzięki tej metodzie określono poziom Hp u zdrowych krów jako 22-47 mg/l (średnio 35). Jej stężenie zaczyna rosnąć 12 godzin po dowymieniowym podaniu *E. coli*. Po 24 godzinach wzrasta 10-krotnie, by po 72 osiągnąć maksimum (1820 mg/l) (17). Z drugiej strony u cieląt zarażonych *Pasteurella haemolytica* poziom Hp pozostawał niezmienny przez 24 godziny po infekcji, a u tych, w których kale wykryto rotawirusy osiągał 599 ± 414 mg/l (16). W przypadku bydła chorego średnie stężenie Hp w zapaleniach ostrych osiąga wartość 1476 mg/l, natomiast w przewlekłych tylko 374 mg/l. Wysokie stężenie Hp znaleziono u 68% ostrych przypadków i 24% przewlekłych, podczas gdy dla SAA wartości te wyniosły odpowiednio 100 i 54%. W przypadku *metritis* nie wykazano u krów znacznego wzrostu poziomu Hp, natomiast jego pojawienie się (>700 mg/l) wiązało się z niepomyślnym rokowaniem dla powtórnego zacielenia (10). SAA jest głównym białkiem ostrej fazy u bydła. Ta apo-lipoproteina związana z frakcją HDL (high density lipoprotein) reaguje na ostre stany zapalne wzrostem do wartości średniej rzędu 74,3 mg/litr, natomiast na stany przewlekłe – 11,7 mg/l. SAA wykazuje szybszy i silniejszy wzrost stężenia w surowicy niż Hp. Jest też bardziej czuły na stymulację czynnikami zapalnymi. Wzrost stężenia Hp może informować o większym nasileniu procesów zapalnych niż wtedy, gdy wzrasta jedynie stężenie SAA. Oba białka zostały rozpoznane jako główne APP u bydła, jednak ich zachowanie różni się bardzo u poszczególnych osobników (11).

Do białek ostrej fazy u bydła zalicza się również AGP, której poziom w surowicy waha się od 280 do 330 mg/l i wzrasta 2-10 razy w urazowym zapaleniu osierdza, martwicznym zapaleniu wymienia i zapaleniu płuc, 3-8-krotnie w zapaleniu stawów oraz CRP i surowiczy składnik amyloidu P (SAP) – ich referencyjne stężenia wyznaczono na poziomie 1-3 mg/l (13).

Owce

Podobnie jak u bydła także i u tych zwierząt oznaczenie poziomu Hp może być wykorzystane jako wskaźnik zapalen tym bardziej, że opracowano już tania, automatyczną metodę do jej pomiarów. Stwierdzono, że u zwierząt zdrowych jej stężenie jest niewykrywalne, natomiast w surowicy chorych ewidentnie się podnosi. Test Hp jest bardziej czuły, specyficzny i przydatny do przeglądu stada owiec niż konwencjonalne badanie hematologiczne. Obserwowano wyraźną różnicę wyników testu między zwierzętami grupy kontrolnej a osobnikami z objawami chorób zakaźnych oraz brak takiej różnicy w przypadku niezakaźnych, co wskazuje na jego przydatność w wykrywaniu chorób zakaźnych. Monitoring Hp może być użyty do wykrywania istniejących zapaleń w stadzie tym bar-

dziej, że badania hematologiczne u przeżuwaczy dają różne (niemiarodajne) wyniki (19).

Świnie

Ten gatunek zwierząt wykazuje dużą reaktywność CRP. Jest ono białkiem ostrej fazy, wykazującym specyficzną zdolność wiązania fosfocholiny. Składa się z pięciu identycznych protomerów o symetrii obrotowej (21).

Sredni poziom CRP u zdrowych prosiąt odsadzanych w wieku trzech tygodni określono na 15 mg/l ($9,0 \pm 6,1$ mg/l) (3), Lechowski i wsp. osiągnął wyniki rzędu $30,48 \pm 4,47$ (14). Zaobserwowano, że jest ono najbardziej reaktywne w przypadkach gorączki i stanów zapalnych, osiągając średnie wartości odpowiednio 63,4 i 87,1 mg/l. Należy jednocześnie zwrócić uwagę na fakt, że przy biegunce obserwowano wzrost tylko do poziomu 20,9 mg/l, a 50% prosiąt nie miało wartości wyższych niż 15 mg/l (3, 13, 14).

CRP uznano za białko nadające się do badania stanu zdrowotności świń w warunkach fermy przemysłowej, przy czym należy mieć na uwadze, że jest bardzo czułym, ale jednocześnie mało specyficznym wskaźnikiem zapalen i infekcji bakteryjnych (3). Także stres u świń moduluje poziom CRP oraz Cp, podnosząc ich wartości, jednak nie do poziomu świadczącego o zapaleniu (14).

Psy

U zdrowych zwierząt CRP występuje w stężeniu poniżej 5 mg/l. W przypadkach zakażeń, czy zabiegów chirurgicznych jego poziom wzrasta do około 95 mg/l w ciągu 24 godzin. AGP psów zdrowych osiąga średnią wartość 225 ± 127 mg/l (7, 13), u chorych wzrasta do 1632 mg/l (13). Wykazano przydatność oznaczania AGP u psów w okresie poprzedzającym nawrót schorzeń nowotworowych. W czasie remisji chłoniaka limfoblastycznego, trwających około 33 tygodnie, AGP osiągało wartość średnią 473 ± 81 mg/l, a podczas nawrotów – 544 ± 111 mg/l. Nie wiadomo dłaczego w przypadku nowotworzenia AGP osiąga w surowicy niższe wartości niż podczas schorzeń nienowotworowych, tj. średnio 617 ± 98 mg/l przed leczeniem, jednak jej wzrost na trzy tygodnie przed nawrotem, a także spadek w odpowiedzi na leczenie do wartości zbliżonych jak notowane u psów zdrowych (254 ± 167 mg/l) ma dużą wartość diagnostyczną (7). Wartości referencyjne Hp określono jako 125 mg HBC/dl (20). Jej stężenie wzrasta w przypadkach zapalen i po 3-5 dniach osiąga wartości maksymalne. Stężenie ceruloplazminy wzrasta od wartości referencyjnych (aktywność oksydazy ceruloplazminy – 20 IU/l (20) w ciągu 4 dni i w tym okresie notuje się wzrost o 140% (13).

Koty

Najbardziej reaktywnym białkiem we wczesnych stadiach reakcji ostrej fazy (APR) jest SAA. Jest to 104 aminokwasowe białko o masie cząsteczkowej

12 000 daltonów, krążące we krwi w ramach HDL (apo-lipoproteina związana z frakcją HDL), dlatego jego pozorna masa może wzrastać do 18 000 daltonów. Średnie stężenie białka w surowicy kotów nierasowych wynosi $16,6 \pm 11,4$ mg/l ($20,5 \pm 8,1$ mg/l), natomiast u kotów rasy abisyńskiej poziom ten jest wyższy i wynosi $74,4 \pm 23,2$ mg/l co prawdopodobnie związane jest z predyspozycją tej rasy do amyloidozy (5). U zwierząt hospitalizowanych stężenie SAA w surowicy wzrasta około dziesięciokrotnie. W czasie indukowanego zapalenia wzrasta już 8 godzin po iniekcji LPS i terpentyny (model zapalenia aseptycznego), osiąga maksimum po 36-48 godzinach w przypadku LPS i 24 – terpentyny. Po tym czasie poziom SAA spada. U kotów wydaje się nie istnieć ścisły związek między stężeniami SAA i CRP. Serum amyloid A reaguje szybciej od CRP na indukowane zapalenia. Wyższy stopień korelacji wykryto między SAA i AGP.

Sredni poziom AGP w surowicy wynosi $244,1 \pm 96,1$ mg/l (12), u kotów hospitalizowanych notowano jego 20-krotny wzrost do wartości średniej wynoszącej $4711,1 \pm 1469,8$ mg/l. Przy zapaleniu indukowanym LPS wzrasta już po 8 i osiąga szczyt po 36-48 godzinach. Po iniekcji terpentyny średni poziom białka zachowuje się podobnie.

Także Hp wskazuje szybki i wyraźny wzrost średniego stężenia: od wartości $416,3 \pm 367,4$ mg/l u zwierząt zdrowych klinicznie do $4832,3 \pm 2882,3$ u hospitalizowanych. Wzrost jej stężenia we krwi zaczyna się trochę później bo 24 godziny po indukcji zapalenia. Do diagnostyki zapalen zaproponowano więc u kotów oznaczanie poziomu SAA z AGP i/lub Hp i stwierdzono, że u kotów CRP reaguje w porównaniu z nimi zbyt słabo (12).

Białka ostrej fazy można wykorzystać tak do monitorowania zdrowotności stad, jak i rozpoznawania, rokowania, czy kontroli przebiegu leczenia w poszczególnych przypadkach (9). Pomiar poziomu APP w surowicy ma pewną przewagę nad testami morfologicznymi. Można go wykonać w automatycznych analizatorach, próbki z krwią mogą być przedtem mrożone, bo APP są bardziej stabilne niż elementy komórkowe, a przejściowe stymulacje fizjologiczne nie wpływają na ich poziom znacząco (należy jednak brać pod uwagę egzogenne kortykosterydy). Białka ostrej fazy wydają się być bardziej czułymi wskaźnikami stanów zapalnych niż badania morfologiczne. Mogą one być także stosowane w przypadkach uszkodzenia szpiku kostnego.

Piśmiennictwo

1. Berczi I., Chow D. A., Sabbadini E. R.: Neuroimmunoregulation and natural immunity. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1998, 15, 273-281.
2. Bobst M., Haas C., Car B., Eugster H. P.: The combined inactivation of tumor necrosis factor and interleukin-6 prevents induction of the major acute phase proteins by endotoxin. *Eur. J. Immunol.* 1998, 28, 4130-4137.
3. Bürger W., Fennert M., Pohle M., Wesemeier H.: C-Reactive Protein – a Characteristic Feature of Health Control in Swine. *J. Vet. Med.* 1992, A 39, 635-638.
4. Charles P., Elliott M. J., Davis D., Potter A.: Regulation of Cytokines, Cytokine Inhibitors, and Acute Phase Proteins Following Anti-TNF- α Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J. Immunol.* 1999, 163, 1521-1528.

5. *Dibartola S. P., Reiter J. A., Coracoff J. B., Kociba G. J.*: Serum amyloid A protein concentration measured by radial immunodiffusion in Abyssinian and non-Abyssinian cats. *Am. J. Vet. Res.* 1989, 50, 1414-1417.
6. *Gabay C., Porter B., Guenette D., Billir B., Arend W. P.*: Interleukin-4 (IL-4) and IL-13 Enhance the Effect of IL-1 β on Production of IL-1 Receptor Antagonist by Human Primary Hepatocytes and Hepatoma HepG2 Cells: Differential Effect on C-Reactive Protein Production. *Blood* 1999, 39, 1299-1307.
7. *Hahn K. A., Freeman K. P., Barnhill M. A., Stephen E. L.*: Serum α 1-acid glycoprotein concentrations before and after relapse in dogs with lymphoma treated with doxorubicin. *JAVMA* 1999, 214, 1023-1025.
8. *Hawkins D., Cargile J. L., MacKay R. J., Broome T. A., Skelley L. A.*: Effect of tumor necrosis factor antibody on synovial fluid cytokine activities in equine antebrachioacarpal joints injected with endotoxin. *Am. J. Vet. Res.* 1995, 56, 1292-1299.
9. *Hedstrom J., Sainio V., Kemppainen E., Haapiainen R., Kivilaakso E., Schroder T., Leinonen J., Stenman U. H.*: Serum complex of trypsin2 and alpha1-antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *BMJ* 1996, 313, 333-337.
10. *Hirvonen J., Huszenicza G., Kulcsar M., Pyörälä S.*: Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. *Theriogenology* 1999, 51, 1071-1083.
11. *Horadagoda N. U., Knox K. M. G., Gibbs H. A., Reid S. W., Horadagoda A., Edwards S. E. R., Eckersall P. D.*: Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Vet. Rec.* 1999, 144, 437-441.
12. *Kajikawa T., Furuta A., Onishi T., Tajima T., Sugii S.*: Changes in concentrations of serum amyloid A protein, α 1-acid glycoprotein, heptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Vet. Immunol. and Immunopatol.* 1999, 68, 91-98.
13. *Kostro K., Sobieska M., Wiktorowicz K., Wołoszyn S.*: Białka ostrej fazy u zwierząt – występowanie i charakterystyka. *Medycyna Wet.* 1996, 52, 152-155.
14. *Lechowski R., Sawosz E., Kluciński W., Chachulowa J., Siwicki A. K.*: Wpływ różnych rodzajów stresu na stężenie białek ostrej fazy, gamma globulin, białka całkowitego i aktywności lizozymu w surowicy świń. *Medycyna Wet.* 1998, 54, 619-621.
15. *Markert R., Modzelewski B.*: Mediators of the inflammatory process in acute inflammation. *Pol. Merk. Lek.* 1999, 6, 32, 100-103.
16. *Okamoto K., Akuzawa M.*: Changes of Serum Haptoglobin and α 1-Acid Glycoprotein Concentration and Effect of Serum Lymphocyte Blastogenesis in Calves with Rotha Virus Infection. *Anim. Sci. Technol. (Jpn)* 1998, 69, 988-993.
17. *Salonen M., Hirvonen J., Pyörälä S., Samkari S., Sandholm M.*: Quantitative determination of bovine serum haptoglobin in experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *Res. Vet. Sci.* 1996, 60, 88-91.
18. *Satoh M., Fujinaga T., Okumura M., Hagio M.*: Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay form quantitative measurement of serum amyloid A protein in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1995, 56, 1286-1291.
19. *Skinner J. G., Roberts L.*: Haptoglobin as an indicator of infection in sheep. *Vet. Rec.* 1994, 134, 33-36.
20. *Solter P. F., Hoffmann W., Hungerford L. L., Siegel J. P., St. Denis S. H., Dorner J. L.*: Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1991, 52, 1738-1742.
21. *Szalai A. J., Agrawal A., Greenhough T. J., Volanakis J. E.*: C-Reactive Protein: structural biology and host defense function. *Clin. Chem.* 1999, 37, 265-270.
22. *Wigmore S. J., Maingay J. P., Fearon K. C., O'riordain M. G., Ross J. A.*: Effect of interleukin-4 on pro-inflammatory cytokine production and the acute phase response in healthy individuals and in patients with cancer or multiple organ failure. *Clin. Sci. Colch.* 1998, 95, 347-54.
23. *Winder N. C., Pellegrini A., von Fellenberg R.*: Immunohistochemical localisation of α 2-macroglobulin in the horse. *Res. Vet. Sci.* 1989, 47, 393-396.

Adres autora: lek. wet. Marcin Bigoszewski, ul. Oczapowskiego 14, 10-957 Olsztyn; e-mail: marbig@priv2.onet.pl

Studia specjalizacyjne z chirurgii weterynaryjnej

Katedra i Klinika Chirurgii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu ogłasza nabór na studia specjalizacyjne z chirurgii weterynaryjnej. Osoby zainteresowane mogą zgłaszać się do dnia 15 czerwca 2001 r. Przewidujemy rozpoczęcie specjalizacji we wrześniu 2001 r. Szczegółowe warunki w sprawie trybu i zasad uzyskania tytułu specjalisty przez lekarza weterynarii uregulowane zostały Rozporządzeniem Ministra Rolnictwa i Gospodarki Żywnościowej z dnia 28 listopada 1994 r., Dz. U. Nr 131. W myśl wyżej cytowanego Zarządzenia warunkiem przyjęcia na studia specjalizacyjne jest wykazanie się co najmniej 2-letnim stażem pracy zawodowej. Wniosek kandydata ubiegającego się o przyjęcie na studia specjalizacyjne powinien zawierać:

- imię i nazwisko wnioskodawcy oraz datę i miejsce urodzenia,
- określenie miejsca zamieszkania (adres, telefony, fax),
- informacje o przebiegu pracy zawodowej z podaniem zajmowanych stanowisk,
- określenie aktualnego miejsca pracy i zajmowanego stanowiska,
- informację o ukończonych kursach specjalizacyjnych,
- informacje o publikacjach.

Do wniosku należy dołączyć:

1. odpis dyplomu lekarza weterynarii,
2. odpis zaświadczenia okręgowej izby lekarsko-weterynaryjnej o stwierdzeniu prawa do wykonywania zawodu,
3. deklarację co do pokrycia kosztów specjalizacji przez lekarza weterynarii lub zatrudniającego go zakład pracy.

Podania proszę kierować bezpośrednio na adres:

Katedra i Klinika Chirurgii Wydz. Med. Wet. AR we Wrocławiu, 50-366 Wrocław, pl. Grunwaldzki 51, do dnia 15 czerwca 2001 roku.

Jednym z warunków przyjęcia na studia będzie kolejność zgłoszeń kandydatów. Ilość miejsc ograniczona.

Osoby zainteresowane specjalizacją z chirurgii mogą uzyskać szczegółową informację w tej sprawie w Katedrze i Klinice Chirurgii Wet. we Wrocławiu, pl. Grunwaldzki 51, tel. 0-71 3205350, 3205355.