

Białka ostrej fazy w weterynarii: przydatność w diagnostyce i monitoringu stanu zdrowia^{*)}

MAŁGORZATA POMORSKA-MÓL

Zakład Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Pomorska-Mól M.

Acute phase proteins in veterinary medicine: utility in diagnostics and monitoring of health status

Summary

The article presents a review of literature concerning acute phase proteins (APP) in veterinary diagnostics and health monitoring of ruminants, dogs, cats and horses. The concentrations of APP in the serum may change in different ways, depending on factors responsible for the acute phase reaction. The results of previous studies have shown that the APP response (the type of APP reacting and the intensity of reactions) vary in different animal species. The results of experiments conducted by many researchers enable the conclusion that the analysis of APP concentration in the serum may provide valuable information on the existence and severity of inflammation in animals and humans. The analysis of APP concentrations seems to be particularly advantageous with respect to their potential usage as markers of asymptomatic and subclinical infections.

Since the APP response is nonspecific, the analysis of APP concentrations alone does not provide an answer to the question whether changes in APP levels have infective background or not. Changes in APP concentrations are observed also during neoplastic diseases, stress and pregnancy. Lack of specificity is undoubtedly a limitation in the use of APP for diagnostic purposes; however, the knowledge that APP levels in the serum increase during a range of pathological conditions can and should be used. It has been shown that APP might be a valuable indicator of treatment efficacy because after an appropriate therapy the values of APP in the serum return to their physiological ranges much more quickly than other parameters.

Considering the intensity of studies concerning APP in the whole world, including Poland, it is possible that in the near future APP indexes which improve differential diagnostics will be established.

Keywords: acute phase proteins, ruminants, dogs, cats, horses, diagnostics

Pod wpływem różnych czynników uszkadzających mechanizmy obronne ustroju wyzwalają serię reakcji doprowadzających do powstania miejscowego stanu zapalnego. W pierwszej jego fazie uczestniczą głównie nieswoiste elementy komórkowe niszczące patogeny w procesach fagocytozy, cytolizy i cytotoksyczności (27, 29, 41). Nie należy jednak zapominać, że tak jak infekcja może przebiegać bez procesu zapalnego (np. u osobników z zaburzoną funkcją układu odpornościowego), tak zapalenie może się pojawić także bez zakażenia (11, 29). W zasadzie każde uszkodzenie tkanek może doprowadzić do pojawienia się miejscowego stanu zapalnego, prowadzącego do uwolnienia mediatorów zapalenia, w tym cytokin prozapalnych (11, 40). Cytokiny te, wraz z tlenkiem azotu oraz glikokortykoidami, pobudzają oraz modulują uogólnioną odpowiedź organizmu (11, 35).

Reakcja ostrej fazy

W wyniku działania cytokin na specyficzne receptory obecne na różnych komórkach, dochodzi do uogólnienia procesu zapalnego i tym samym wywołania ogólnej reakcji zapalnej określanej jako odpowiedź lub też reakcja ostrej fazy (ROF) (11, 20, 26, 27, 29, 35).

Reakcja ostrej fazy jest wrodzoną odpowiedzią organizmu na zaburzenia jego homeostazy, które mogą być wynikiem działania różnych czynników, tj.: zakażenia, uszkodzenia tkanek, rozrostu nowotworowego, zaburzeń immunologicznych (11, 20, 21, 25, 27, 29). Celem ROF jest przywrócenie zaburzonej równowagi poprzez ograniczenie odczynu zapalnego i usunięcie czynnika, który go wywołał. Reakcja ostrej fazy stanowi więc ważny element odporności nieswoistej i obejmuje najwcześniejsze zmiany zachodzące w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek (11, 20). W przebiegu ROF dochodzi do szeregu zmian hormonalnych, metabolicznych i neurologicznych występujących

^{*)} Praca finansowana ze środków na naukę w latach 2010-2013 jako projekt badawczy N N308 235938.

w krótkim czasie po urazie, na początku zakażenia lub procesu zapalnego (11, 20). Reakcji ostrej fazy towarzyszy szereg objawów, do których zalicza się m.in.: gorączkę, leukocytozę, wzrost poziomu glikokortykosteroidów, wazopresyny i aldosteronu, aktywację układu dopełniacza i układu krzepnięcia krwi, spadek poziomu wapnia, cynku, żelaza w surowicy oraz, co charakterystyczne, zmianę stężeń niektórych białek surowicy określanymi mianem białek ostrej fazy (BOF) (11, 20).

Białka ostrej fazy

Szczególną cechą ROF jest skoordynowana synteza szeregu BOF (4, 18, 26). Za uruchomienie syntezy BOF w wyniku reakcji na bodziec uszkodzający odpowiadają cytokiny, z których największe znaczenie mają interleukina (IL) 1, IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , tumor necrosis factor α) (11, 26, 27, 35, 39). Wykazano, że najważniejszymi producentami mediatorów ROF są monocyty i makrofagi.

Ponieważ podwyższone stężenia BOF po zadziałaniu bodźca uszkodzającego utrzymują się we krwi przez 48 lub nawet więcej godzin, mogą być one bardziej użyteczne w ocenie stanu zdrowia niż cytokiny. Dłuższy czas utrzymywania się podwyższonych poziomów BOF daje w praktyce większą szansę na uchwycenie tych zmian (11).

Białka ostrej fazy są produkowane głównie w wątrobie (95% całkowitej produkcji). Ponadto wytwarzają je monocyty, limfocyty oraz makrofagi pęcherzyków płucnych (11, 20, 27). Podstawą do zaliczenia danego białka do grupy BOF jest zmiana jego surowiczego stężenia podczas ROF co najmniej o 25% wartości wyjściowej (20, 26, 27).

Białka ostrej fazy dzieli się na białka pozytywne (dodatnie), których stężenie wzrasta w czasie ROF, oraz białka negatywne (ujemne), których stężenie maleje. Do pozytywnych BOF zalicza się: białko C-reaktywne (CRP), haptoglobinę (Hp), kwaśną α 1 – glikoproteinę (AGP), ceruloplazminę (Cp), fibrynogen (Fb), surowiczy składnik amyloidu A (SAA), a do negatywnych: α -lipoproteinę A (Apo-A-1), albuminy (Ab), transferynę, białko wiążące retinol (RBP) oraz transtyreinę (TTR) (11, 20, 26).

Białka ostrej fazy mają różne właściwości fizykochemiczne i bardzo szeroki zakres funkcji biologicznych. Zapobiegają uogólnianiu się procesu zapalnego i ograniczają obszar uszkodzenia tkanek. Należą do nieswoistych mechanizmów humoralnej odporności wrodzonej. Wzmacniają nieswoistą odpowiedź immunologiczną poprzez opsonizację i aglutynację bakterii, zwiększanie chemotaktycznej aktywności leukocytów oraz aktywację składowych dopełniacza (20, 26). Niektóre z BOF, wiążąc się z receptorami komórek układu leukocytarnego, modulują odpowiedź immunologiczną. Białka ostrej fazy uczestniczą także w procesach krzepnięcia i fibrylizacji oraz chronią organizm przed utratą żelaza, dezaktywują wolne rod-

niki. Priorytetowe działanie BOF polega na przywróceniu homeostazy organizmu. Budowa oraz funkcja biologiczna poszczególnych BOF została szczegółowo opisana w szeregu opracowań innych autorów (21, 26, 27, 29).

Stężenia poszczególnych BOF w surowicy mogą wzrastać w różnym stopniu zależnie od czynnika wywołującego ROF. W przebiegu infekcji bakteryjnych, które doprowadzają z reguły do silnej, uogólnionej ROF, dochodzi do szczególnie intensywnego wzrostu stężeń BOF. Poziom pozytywnych BOF ulega podwyższeniu także w stanie stresu, jednak mechanizm tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniony (19). Może to być wynikiem aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, doprowadzającej do wzrostu produkcji cytokin stymulujących wydzielanie BOF (26). Poziomy BOF wzrastają ponadto w okresie ciąży i porodu, co potwierdzono u kłaczy, suk i krów (1, 8, 11).

Wykazano także odmienną reaktywność poszczególnych białek u różnych gatunków zwierząt (11, 29, 31). U człowieka największy wzrost stężenia w przebiegu ROF wykazuje CRP oraz amyloid A, natomiast w analogicznej sytuacji CRP w surowicy bydła praktycznie nie zmienia swego stężenia. U szczura najbardziej reaktywna jest alfa2-makroglobulina. Transferyna, która jest zaliczana do negatywnych BOF u większości gatunków ssaków, u kurcząt reaguje tak, jak białko pozytywne (11). Generalna zasada mówi jednak, że w trakcie ROF wzrastają poziomy białek pozytywnych, np. Fb, Hp, CRP, AGP, SAA, a obniżeniu ulegają stężenia białek negatywnych, np. Ab i transferyny.

Dotychczasowe wyniki badań wykazały, że odpowiedź BOF (rodzaj reagujących białek i stopień zmiany koncentracji) jest różna u zwierząt towarzyszących, gospodarskich i ludzi.

BOF jako markery stanu zdrowia zwierząt

Badania przeprowadzone przez wiele zespołów badawczych z Europy, Ameryki i Japonii pozwalają na stwierdzenie, że analiza stężeń BOF w surowicy może przynieść użyteczne informacje diagnostyczne na temat występowania i nasilenia stanów zapalnych w organizmie zwierząt i ludzi. Szczególne korzyści z oznaczania poziomu BOF wykazano w identyfikacji zakażeń bezobjawowych i podklinicznych stanów zapalnych. Wciąż wzrasta liczba badań dotyczących oceny BOF w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych u wielu gatunków zwierząt (7, 31, 34). Trwają także prace zmierzające do ustalenia, czy i które z BOF, mogą się okazać użyteczne w ocenie zdrowia zwierząt przeznaczonych do uboju (wykrycie infekcji podklinicznych) w kontekście ochrony zdrowia publicznego.

Według wyników badań ostatnich lat, jednym ze sposobów oceny homeostazy organizmu może być monitorowanie zachowania się stężeń BOF nie tylko w surowicy, ale i w innych matrycach biologicznych (ślina, sok mięśniowy, mleko) (13, 14).

Przeźuwacze. U bydła za główne BOF uznawana jest Hp. Wzrost jej stężenia w przebiegu ROF jest znaczący (z poziomu niemalże zerowego do ok. 2 g/l w przeciągu 48 godzin od stymulacji). Natomiast stężenie CRP, będącego głównym BOF u ludzi, u bydła nie wzrasta w przebiegu ROF i jest ono uznawane za konstytutywne białko surowicy (6, 7). Test oceniający poziom Hp w surowicy bydła jest obecnie rutynowo stosowany w wielu laboratoriach diagnostycznych w Europie i Ameryce. Wykazano, że analiza stężeń Hp u bydła jest o wiele czulszym indykatorem zapalenia niż badanie układu leukocyтарnego (17). Surowiczy składnik amyloidu A także wydaje się dobrym wskaźnikiem ROF (1, 15). W badaniach przeprowadzonych przez Horadagoda i wsp. (15) wykazano, że wzrost stężenia SAA i Hp był związany z toczącym się ostrym bądź podostrym stanem zapalnym, natomiast u zwierząt z chronicznym stanem zapalnym wartości stężeń wymienionych białek były podobne jak w grupie kontrolnej. Zarówno w grupie ze zmianami chronicznymi, jak i ostrymi obserwowano natomiast wzrost stężeń AGP w surowicy. Fibrynogen jest kolejnym BOF, którego stężenie wzrasta w przebiegu infekcji bakteryjnych i w stanach pourazowych u bydła i owiec.

Z powodzeniem ocenę poziomu BOF do monitoringu podklinicznych stanów zapalnych wymienia wywołanych przez *Staphylococcus aureus* wykorzystywali Eckersall i wsp. (9). W badaniach przeprowadzonych przez Suojala i wsp. (36) potwierdzono użyteczność analizy stężeń Hp oraz SAA jako markerów zapalenia wymienia oraz wskaźników ostrości tego procesu, co może okazać się niezwykle użyteczne w diagnostyce tych, istotnych z ekonomicznego punktu widzenia, patologicznych stanów u bydła.

Zespół Ansari-Lari i wsp. (2) badał zmiany stężeń Hp, Fb i SAA oraz Ab w przebiegu różnych form urazowego zapalenia czepca i otrzewnej u bydła. Wyniki badań wykazały, że analizowane białka reagują w podobny sposób, a szczególnie istotny wzrost ich stężeń obserwowany był w ostrym rozsianym zapaleniu otrzewnej, w porównaniu z innymi formami choroby. W ostrym miejscowym zapaleniu otrzewnej obserwowano spadek poziomu Ab, podczas gdy w formie rozsianej stężenie Ab w surowicy rosło. Podsumowując, autorzy powyższych badań stwierdzili, że zmiany stężeń BOF w surowicy w przebiegu różnych form urazowego zapalenia czepca i otrzewnej mogą być wykorzystane w diagnostyce tego schorzenia.

Białka ostrej fazy mogą być ponadto użytecznym wskaźnikiem dobrostanu bydła (23, 32). W badaniach prowadzonych przez Saco i wsp. (32), w których oznaczano poziom m.in. SAA oraz Hp w surowicy bydła utrzymywanego w różnych warunkach środowiskowych, u zwierząt narażonych na większy stres obserwowano istotnie podwyższone poziomy SAA, podczas gdy wartości Hp kształtowały się na podobnym poziomie niezależnie od sposobu utrzymania zwierząt.

Badania prowadzone przez Peng-Wen Chan i wsp. (30) potwierdziły przydatność oznaczania stężeń Hp i SAA w surowicy we wczesnej diagnostyce poporodowych infekcji w macicy u krów, w tym głównie w identyfikacji podklinicznych stanów zapalnych, które mogą w istotny sposób wpłynąć na późniejszą wartość reprodukcyjną samicy. Ponadto wykazano, że monitoring poziomu Hp może być wykorzystany jako wskaźnik prognostyczny w odniesieniu do późniejszej wydajności rozrodczej krów (10).

W badaniach z użyciem kóz, przeprowadzonych przez Gonzalez i wsp. (10) wykazano, że w trakcie doświadczalnie wywołanego aseptycznego stanu zapalnego (iniekcja podskórna terpentyny) doszło do istotnego wzrostu stężeń Hp, SAA oraz Fb w surowicy, natomiast poziom Ab uległ obniżeniu. Są to pierwsze wyniki badań dotyczące oceny użyteczności analizy BOF w monitorowaniu stanu zdrowia kóz.

Konie. Dotychczasowe wyniki badań wykazują, że do BOF, które mogą być przydatne w diagnostyce u koni, należą: CRP, Hb, Fb oraz SAA. Wykazano, że poziom CRP u koni wzrasta kilkakrotnie w przebiegu różnych stanów patologicznych ze zmianami o charakterze zapalnym. Podwyższenie poziomu CRP obserwowano także u kłaczy w czasie porodu (18, 19, 20).

Analiza stężeń SAA może być wykorzystana w celu wykrycia stanów zapalnych u koni (18). W surowicy zdrowych koni SAA nie jest wykrywany przy użyciu dostępnych testów, natomiast w stanach zapalnych jego poziom ulega znacznemu podwyższeniu (19). Stężenie SAA rośnie wkrótce po zadziałaniu bodźca uszkadzającego tkanki, jednak równie szybko opada, dlatego też analiza zawartości SAA w surowicy wydaje się użyteczna jedynie w ocenie aktualnego zakażenia oraz w analizie skuteczności terapii (19). Dostępne są już na świecie komercyjne, proste w użyciu testy do oznaczania SAA w surowicy koni (immunoturbidymetryczne), które mogą być wykorzystywane także przez mniej wyspecjalizowane laboratoria, a nawet w praktyce terenowej (19). Obecnie trwają prace nad możliwościami wykorzystania BOF w monitoringu pooperacyjnym koni.

Psy i koty. Za główne BOF u psów uznawane są CRP i AGP, ponadto Hp i SAA (27). Wykazano, że poziom głównych BOF w surowicy psów chorych, ze zmianami o charakterze zapalnym, jest zdecydowanie wyższy niż u psów z nowotworami czy zmianami zwyrodnieniowymi (27). Ponadto, wzrost stężenia CRP był dodatnio skorelowany ze stopniem nasilenia procesu zapalnego i uszkodzenia tkanek (2). Wzrost stężeń CRP obserwowano także w przebiegu zaburzeń ze strony układu pokarmowego.

Kwaśna α 1-glikoproteina (AGP) uważana jest za umiarkowanie reagujące BOF u psów. Podwyższone stężenia AGP obserwowano w przebiegu zapalenia wątroby oraz po iniekcji terpentyny (aseptyczny stan zapalny).

Analiza poziomów BOF może być przydatna w diagnostyce nadżerek i wrzodów w obrębie błony śluzowej żołądka psów, powodowanych przez kwas acetylosalicylowy (3). Badania przeprowadzone na grupie 10 psów, które w celu indukcji zmian w obrębie śluzówki żołądka otrzymywały doustnie kwas acetylosalicylowy w dawce 200 mg/kg m.c., potwierdziły potencjalną przydatność określania stężeń BOF (CRP, SAA, Hp, Fb oraz Ab) w monitoringu zmian w obrębie błony śluzowej żołądka powodowanych przez niesterydowe leki przeciwzapalne u psów.

U psów zakażonych pierwotniakiem *Babesia canis* obserwowano znaczący wzrost stężenia CRP, SAA (24). Warto podkreślić, że już dzień po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia wartości stężeń analizowanych BOF uległy znaczącemu obniżeniu, a do normy powróciły po 8 dniach. Autorzy badań konkludują, że analiza stężeń CRP oraz SAA może być przydatna w diagnostyce oraz kontrolowaniu skuteczności terapii u psów chorych na babeszjozę.

W piśmiennictwie dostępne są także informacje dotyczące wykorzystania analizy BOF w surowicy psów w aspekcie diagnostyki nowotworów, podobnie jak to ma miejsce u ludzi (25).

W ocenie stanu zdrowia psów w okresie poprzedzającym swoistą immunoprofilaktykę coraz szersze zastosowanie znajdują testy oceniające poziom BOF w surowicy. Białka ostrej fazy były także wykorzystywane do monitorowania skuteczności szczepień. Wzrost stężenia AGP i SAA po wykonaniu zakażeń eksperymentalnych (challenge) u psów uprzednio immunizowanych, może wskazywać na słabe właściwości ochronne szczepionki lub utrzymujący się w okresie aplikacji biopreparatu stan immunosupresji (27).

Najnowsze badania Ulutas i wsp. (38) dowiodły, że Cp oraz Fb mogą być użyteczne w monitorowaniu stanu zdrowia ciężarnych suk. Ponadto stwierdzono, że w surowicy ciężarnych suk poziomy Hp oraz Fb były istotnie wyższe niż u suk kontrolnych. Nie wychwycono jednak statystycznie istotnych różnic w poziomie analizowanych białek w poszczególnych okresach ciąży. Analiza CRP oraz SAA okazała się w tym przypadku bezużyteczna, gdyż nie obserwowano różnic w ich stężeniu pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Stwierdzono, że w przypadku dobrze dobranej terapii poziom BOF w surowicy psów bardzo szybko powraca do wartości wyjściowych, niezależnie od rodzaju choroby, natomiast u zwierząt niereagujących na terapię pozostaje podwyższony (27, 37). Powyższe stwarza możliwość wykorzystania BOF do monitoringu skuteczności terapii w różnych stanach patologicznych.

Dane dotyczące BOF u kotów są dosyć ograniczone. Campbell i wsp. (5) wykazali, że u kotów brak jest zależnych od wieku zmian stężeń poszczególnych BOF w surowicy, co ma miejsce u innych gatunków zwierząt. Dowiedzono, że stężenia AGP, Hp oraz SAA ulegają podwyższeniu 24 godziny po zadziałaniu czynnika wywołującego stan zapalny, np. po operacji (27).

Ponadto wzrost stężenia SAA obserwowano u kotów z upośledzeniem funkcji nerek, z nowotworami i uszkodzeniami wątroby (33). Za główne BOF u tego gatunku zwierząt uznaje się SAA, AGP oraz Hp (28). Wydaje się, że AGP może odegrać pozytywną rolę w diagnostyce zakaźnego zapalenia otrzewnej (FIP).

BOF w rutynowej diagnostyce – możliwości i ograniczenia

W związku z tym, że odpowiedź ze strony BOF jest bardzo szybka (możliwa do wykrycia już w kilka godzin po zadziałaniu bodźca wywołującego produkcję BOF), powstała potencjalna możliwość wykorzystania tego zjawiska we wczesnej diagnostyce oraz monitoringu stanu zdrowia zwierząt (27). Nie można jednak zapominać, że jest to odpowiedź nieswoista, która nie wskaże czynnika wywołującego stan zapalny. Co więcej, po analizie jedynie stężeń BOF nie uzyska się odpowiedzi na pytanie, czy zmiany w organizmie są tła infekcyjnego, czy też nie. Jak opisano powyżej, zmiany stężeń BOF występują także w przebiegu chorób nowotworowych, w sytuacjach stresowych i w czasie ciąży. Brak specyficzności jest niewątpliwie ograniczeniem w zastosowaniu BOF do diagnostyki. Jednak wiedza, że poziom BOF rośnie w wielu stanach patologicznych, może i powinna być wykorzystana. Podwyższony poziom BOF w surowicy informuje, że organizm wciąż walczy i może to być istotnym czynnikiem prognostycznym (16, 22, 27).

Ponieważ poziom BOF w sytuacji zastosowania skutecznego leczenia wraca do prawidłowych wartości o wiele szybciej niż inne parametry zaburzone w przebiegu chorób, może być dobrym indykatorem skuteczności terapii (27). Analizując jednocześnie kilka BOF (indeks BOF) można uzyskać więcej informacji użytecznych diagnostycznie (12). Niewątpliwie, aby w pełni wykorzystać możliwości analizy BOF jako wczesnych markerów statusu zdrowotnego, konieczne jest ustanowienie wiarygodnych wartości referencyjnych nie tylko dla różnych gatunków zwierząt, ale i dla zwierząt będących w różnych stanach fizjologicznych i w różnym wieku. Jednym z głównych ograniczeń dotyczących wykorzystania BOF w diagnostyce jest, poza brakiem swoistości, dosyć wysoka cena testów dostępnych do ich analizy oraz nie zawsze zadowalające parametry walidacyjne. Ponadto, pomimo rosnącej różnorodności testów dla poszczególnych gatunków zwierząt, ich liczba jest wciąż niewystarczająca i nie zawsze dostępne są testy komercyjne dla danego białka i określonego gatunku zwierzęcia. Konieczne są dalsze prace zmierzające do opracowania i walidacji wiarygodnych, dokładnych i, co niezmierne istotne, tanich testów oraz ujednoczenie sposobu oceny stężeń BOF w różnych płynach ustrojowych. Biorąc pod uwagę intensywność badań prowadzonych w wielu ośrodkach naukowych w kraju i na świecie, nie jest wykluczone, że w niedalekiej przyszłości opracowane zostaną odpowiednie indeksy BOF, dzięki któ-

rym diagnostyka różnicowa chorób może okazać się łatwiejsza, szybsza i skuteczniejsza.

Piśmiennictwo

1. *Alsemgeest S. P. M., Taverne M. A. M., Boosman R., van der Weyden G. C., Gruys E.*: Peripartum acute-phase protein serum amyloid-A concentration, in plasma cows and fetuses. *Am. J. Vet. Res.* 1993, 54, 164-167.
2. *Ansari-Lari M., Nazifi S., Rezaei M., Asadi-Fardaq J.*: Comparative study of plasma proteins including haptoglobins and serum amyloid A in different types of traumatic reticuloperitonitis in cattle. *Comp. Clin. Pathol.* 2008, 17, 245-249.
3. *Bayramli G., Ulutas B.*: Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *Vet. Clin. Pathol.* 2008, 37, 312-316.
4. *Bigoszewski M., Rychlik A., Depta A.*: Białka ostrej fazy u zwierząt. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 151-154.
5. *Campbell D. J., Rawlings J. M., Koelsch J. M., Wallance J., Strain J. J., Hannigan B. M.*: Age-related differences in parameters of feline immune status. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2004, 100, 73-80.
6. *Eckersall P. D.*: Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Comp. Haematol. Int.* 1995, 5, 93-97.
7. *Eckersall P. D.*: The time is right for acute phase protein assays. *Vet. Journal* 2004, 168, 3-5.
8. *Eckersall P. D., Harvey M. J. A., Ferguson J. M., Renton J. P., Nickson D. A., Boyd J. S.*: Acute phase protein in canine pregnancy. *J. Reprod. Fert.* 1993, 47, 159-164.
9. *Eckersall P. D., Young F. J., Nolan A. M., Knight C., McComb C. H., Waterson M. M., Hogarth C. J., Scott E. M., Fitzpatrick J. L.*: Acute phase proteins in bovine milk in an experimental model of *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 2006, 89, 1488-1501.
10. *Gonzalez F. H. D., Tecles F., Martinez-Subiela S., Tvarijonaviciute L. S., Ceron J. J.*: Acute phase protein response in goats. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2008, 20, 580-584.
11. *Gruys E., Toussaint M. J. M., Niewold T. A., Koopmans S. J.*: Acute phase reaction and acute phase proteins. *J. Zhejiang. Univ. Sci.* 2005, 11, 1045-1056.
12. *Gruys E., Toussaint M. J. M., Upragarin N., van Ederen A. M., Adewuyi A. A., Candiani D., Nguyen T. K. A., Sabeckiene J.*: Acute phase reactants, challenge in the near future of animal production and veterinary medicine. *J. Zhejiang Univ. Sci.* 2005, 10, 941-947.
13. *Gutierrez A. M., Martinez-Subiela A., Eckersall P. D., Ceron J. J.*: C-reactive protein quantification in porcine saliva: A minimally invasive test for pig health monitoring. *Vet. Journal* 2009, 181, 261-265.
14. *Gutierrez A. M., Martinez-Subiela A., Montes A., Parra M. D., Ceron J. J.*: C-reactive protein measurements in meat juice of pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008, 122, 250-255.
15. *Horadagoda N. U., Knox K. M. G., Gibbs H. A., Rease S. W. J., 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.
16. *Hulten C., Johansson E., Fossum C., Wallgren P.*: Interleukin 6, serum amyloid A and haptoglobin as markers of treatment efficacy in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet. Microb.* 2003, 95, 75-89.
17. *Itoh H., Tamura K., Izumi M., Motoi Y., Funayama Y.*: Characterization of serum alpha-1-acid glycoprotein in fetal and newborn calves during development. *Am. J. Vet. Res.* 1993, 54, 591-595.
18. *Jacobsen S., Andersen P. H.*: The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Vet. Edu.* 2007, 19, 38-46.
19. *Jacobsen S., Kjelgaard-Hansen M.*: Evaluation of a commercially available apparatus for measuring the acute phase protein serum amyloid A in horses. *Vet. Rec.* 2008, 163, 327-330.
20. *Kostro K., Gliński Z.*: Białka ostrej fazy u zwierząt. Wydawnictwo Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, Lublin 2003.
21. *Kostro K., Wojcicka-Lorenowicz K., Gliński Z., Krakowski L., Wrona Z.*: Białka ostrej fazy jako ligandy komórek układu immunologicznego. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 929-933.
22. *Lauritzen B., Lykkesfeldt J., Skaanild M. T., Angen Ø., Nielsen J. P., Friis C.*: Putative biomarkers for evaluating antibiotic treatment: an experimental model of porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *Res. Vet. Sci.* 2003, 74, 261-270.
23. *Lomborg S. R., Nielsen L. R., Heegaard P. M. H., Jacobsen S.*: Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Vet. Res. Commun.* 2008, 32, 575-582.
24. *Matijatko V., Mrljak V., Kis I., Kucer N., Forsek J., Zivicnjak T., Romic Z., Simec Z., Ceron J. J.*: Evidence of an acute phase response in dogs naturally infected with *Babesia canis*. *Vet. Parasitol.* 2007, 144, 242-250.
25. *Mischke R., Waterston M., Eckersall P. D.*: Changes in C-reactive protein and haptoglobin in dogs with lymphatic neoplasia. *Vet. Journal* 2007, 174, 188-192.
26. *Murata H., Shimada N., Yoshioka M.*: Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet. Journal* 2004, 168, 28-40.
27. *Paltrinieri S.*: Early biomarkers of inflammation in dogs and cats: The acute phase proteins. *Vet. Res. Comm. (Suppl. 1)* 2007, 31, 125-129.
28. *Paltrinieri S.*: The feline acute phase reaction. *Vet. Journal* 2008, 177, 26-35.
29. *Petersen H. H., Nielsen J. P., Heegaard P. M.*: Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* 2004, 35, 163-187.
30. *Peng-Wen Chan J., Chang C., Hsu W. L., Liu W. B., Chen T. H.*: Association of increased serum acute-phase protein concentrations with reproductive performance in dairy cows with postpartum metritis. *Vet. Clin. Pathol.* 2010, 39, 72-78.
31. *Pineiro C., Pineiro M., Morales J., Andres M., Lorezano E., Pozo del M., Alava M. A., Lamprea F.*: Pig-MAP and haptoglobin concentration reference values in swine from commercial farms. *Vet. Journal* 2009, 179, 78-84.
32. *Saco Y., Fina M., Gimenez M., Pato R., Piedrafita J., Bassols A.*: Evaluation of serum cortisol, metabolic parameters, acute phase proteins and faecal corticosterone as indicators of stress in cows. *Vet. Journal* 2008, 177, 439-441.
33. *Saski K., Ma Z., Khatlani T. S., Okuda M., Inokuma H., Onishi T.*: Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *J. Vet. Med. Sci.* 2003, 545-548.
34. *Skinner J. G.*: International standardization of acute phase proteins. *Vet. Clin. Pathol.* 2001, 30, 2-7.
35. *Sobieska M., Kostro K., Miazga A.*: Cytokiny jako główne induktory syntezy białek ostrej fazy. *Medycyna Wet.* 2004, 60, 124-127.
36. *Suojala L., Orro T., Järvinen H., Saatsi J., Pyörälä S.*: Acute phase response in two consecutive experimentally induced *E. coli* intramammary infections in dairy cows. *Acta Vet. Scand.* 2008, 50, 18-28.
37. *Tecles F., Spiranelli E., Bonfanti U., Ceron J. J., Paltrinieri S.*: Preliminary studies of serum acute phase protein concentrations in hematologic and neoplastic diseases of the dog. *J. Vet. Inter. Med.* 2005, 865-870.
38. *Ulutas P. A., Musal B., Kiral F., Bildik A.*: Acute phase protein levels in pregnancy and oestrus cycle in bitches. *Res. Vet. Sci.* 2009, 86, 373-376.
39. *Urbanowicz W.*: Rola wątroby w odpowiedzi ostrej fazy. *Post. Nauk Med.* 2000, 1, 46-49.
40. *Van Miert A. S. J. P. A. M.*: Pro-inflammatory cytokines in a ruminant model: pathophysiological, pharmacological and therapeutic aspects. *Vet. Quart.* 1995, 175, 41-50.
41. *Yong X., Li Y., Zhang Q., Stiller M. J., Wang C. L. A., Streilein W. J.*: Haptoglobin is a natural regulator of Langerhans cell function in the skin. *J. Dermatol. Sci.* 2000, 24, 25-37.

Adres autora: dr Małgorzata Pomorska-Mól, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: mpomorska@piwet.pulawy.pl