

Proteini akutne faze upale u veterinarskoj medicini



Acute phase proteins in veterinary medicine

Kostašnjak, T.*, N. Brkljača Bottegaro, D. Vnuk

Sažetak

Proteini akutne faze upale otkriveni su početkom dvadesetog stoljeća. Pretpostavljalo se da nastaju kao odgovor organizma na zarazne bolesti. Danas se smatra da su integralni dio ranoga upalnog odgovora te da nastaju kao posljedica infekcije, traume, stresa ili razvoja novotvorina. Dosad je identificirano oko 40 proteina akutne faze upale koji se, s obzirom na povećanje ili smanjenje njihovih koncentracija za vrijeme upale, dijele na pozitivne i negativne. Na temelju promjena njihovih vrijednosti moguće je potvrditi sumnju na dijagnozu određenih bolesti, pratiti razvoj bolesti i odgovor organizma na terapiju.

Ključne riječi: proteini akutne faze upale, akutni upalni odgovor, pas, mačka, svinja, konj

18

Abstract

Acute phase proteins were first identified in the early twentieth century, arising as a response to infection. Today they are considered to be an integral part of the early inflammatory response that occurs in response to infection, trauma, stress or neoplastic changes. So far, about 40 acute phase proteins have been identified which, in relation to the changes in their concentration in response to stimuli, are divided into positive and negative acute phase proteins. On the basis of the changes in their values it is possible to confirm the diagnosis of certain diseases, to monitor the development of the disease and the response of the organism to the therapy administered.

Key words: acute phase proteins, acute phase response, dog, cat, pig, horse

Uvod

Proteini akutne faze upale specifični su proteini koji se mogu pronaći u tjelesnim tekućinama poput krvi, cerebrospinalne i sinovijalne tekućine, a čija se uloga smatra sastavnim dijelom odgovora akutne faze upale. Pokazali su se kao važni biomarkeri čija se koncentracija mijenja kao odgovor na upalu, infekciju, nastanak novotvorina, stres i traumatu. Ovi proteini mijenjaju svoju serumsku koncentraciju za > 25 % kao odgovor na proupalne citokine koji nastaju pri razvoju različitih bolesti, naprimjer kod upalnih bole-

sti dišnih puteva, kroničnih bubrežnih bolesti i novotvorina mliječne žlijezde (Eckersall i Bell, 2010.). Odgovor organizma na navedene čimbenike sastavljen je od više različitih proteina akutne faze upale, koji se razlikuju među životinjskim vrstama. Sistemski odgovor dio je urođenog imunskog obrambenog mehanizma s ciljem obnove homeostaze i poticanja cijeljenja (Cray, 2012.).

Kao kvantitativni biomarkeri, proteini akutne faze upale mogu se koristiti u dijagnostici bolesti i praće-

Tara KOSTAŠNJAK, dr. med. vet., doc. dr. sc. Nika BRKLJAČA BOTTEGARO, dr. med. vet., prof. dr. sc. Dražen VNUK, dr. med. vet., Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, Veterinarski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu. *Dopisni autor: tkostanj-sak@vef.hr

nju odgovora organizma na terapiju (Eckersall i Bell, 2010.). Poznato je da do najveće produkcije pozitivnih proteina akutne faze dolazi kod eksperimentalno ili prirodno izazvanih zaraznih bolesti. U pasa je najveći porast zabilježen kod infekcija izazvanih *Bordetellom bronchisepticom* i parvovirusom (Céron i sur., 2005.).

Akutni upalni odgovor

Kao posljedica infekcije, nastanka novotvorina, stresa ili traume, dolazi do složene reakcije tkiva domaćina kako bi se spriječilo njegovo daljnje oštećenje, uništio mikroorganizam koji je uzrokovao infekciju i aktivirao proces za ponovnu uspostavu homeostaze organizma. Rani i neposredni skup reakcija prilikom ponovne uspostave homeostaze poznat je pod nazivom akutni upalni odgovor (Baumann i Gauldie, 1994.).

Akutni upalni odgovor započinje aktivnošću tkivnih makrofaga, monocita i dendritičnih stanica na mjestu oštećenja tkiva kad su prisutni određeni kemoatraktanti ili infektivni čimbenici. Spomenute stanice podliježu ubrzanoj aktivaciji što dovodi do proizvodnje primarnih citokina: interleukina 1 (IL-1), tumor-nekrotizirajućeg faktora α (TNF- α) i interleukina 6 (IL-6). Ti citokini aktiviraju receptore na ciljnim stanicama razvijajući sistemsku reakciju koja rezultira aktivacijom osovine hipotalamus – hipofiza – nadbubreg, smanjenjem izlučivanja hormona rasta te fizikalnim promjenama koje se klinički očituju vrućicom, anoreksijom, negativnom ravnotežom dušika i katabolizmom stanica (Gruys i sur., 2005.). Unutar nekoliko sati nakon početka infekcije dolazi do drastičnih promjena sinteze proteina akutne faze upale u jetri što rezultira porastom ili smanjenjem njihove koncentracije u krvi (Jain i sur., 2011.).

Proteini akutne faze upale

Dosad je identificirano oko 40 različitih proteina plazme koji su prepoznati kao proteini akutne faze upale. Smatra se da se oni najvećim dijelom sintetiziraju u jetri, točnije u hepatocitima kao odgovor na upalne citokine IL-6 i TNF α (El-Bahr i El-Deeb, 2016). Proteini akutne faze upale sintetiziraju se i u ostalim tkivima. Npr. serumski amiloid A (SAA), osim u jetri, može se sintetizirati i u probavnom traktu, mliječnim žlijezdama, bubrezima i dišnim putevima (Ramadori i sur., 1985.).

S obzirom na povećanje ili smanjenje njihove koncentracije u krvi za vrijeme upale, proteini akutne faze upale dijele se na pozitivne i negativne. U pozitivne proteine akutne faze upale ubrajaju se proteini čija se koncentracija prilikom upale povećava, dok

se u negativne proteine akutne faze upale ubrajaju proteini čija se koncentracija prilikom trajanja upale smanjuje (Schrödl i sur., 2016.).

Pozitivni proteini akutne faze upale dodatno se dijele prema opsegu promjene njihove koncentracije u plazmi na:

- proteine akutne faze upale čija se koncentracija povećava za 10 do 1000 puta i čija je bazalna vrijednost zanemariva, a koncentracija im se ubrzano mijenja s najvećim porastom 24 – 48 sati nakon podražaja
- umjerene proteine akutne faze upale koji imaju veće bazalne vrijednosti, a čija se koncentracija povećava za 5 – 10 puta s vrhuncem trećega dana nakon podražaja
- proteine akutne faze upale čija se koncentracija sporo povećava, često tek dvostruko manje od bazalnih vrijednosti.

Važno je naglasiti da ova podjela nije standardizirana, već ovisi o vrsti provedenog testa i vrsti podražaja (Cray, 2012, Schrödl, 2016.). U tablici 1 navedeni su pozitivni proteini akutne faze upale i njihove funkcije.

Pozitivni proteini akutne faze upale u pasa C-reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) sastoji se od pet podjedinica koje formiraju pentamer. Sintetizira se u jetri kao odgovor na upalne citokine IL-1, IL-6 i TNF- α . Postoje velike vrsne varijacije u patofiziologiji CRP-a. U pasa je CRP važan protein akutne faze upale u serumu, čija se koncentracija ubrzano povećava od vrijednosti < 1 mg/L do > 100 mg/L kao rezultat brojnih bolesti i stanja uključujući zarazne bolesti, imunosno posredovane bolesti i novotvorine. C-reaktivni protein smatra se najosjetljivijim krvnim pokazateljem u detekciji upale koja se može primijeniti u kliničkoj praksi. Njegova koncentracija ubrzano pada nakon prestanka upale, stoga njezino praćenje može biti korisno u procjeni poboljšanja ili pogoršanja zdravstvenog stanja pasa (Viitanen i sur., 2016.). Nakamura i sur. (2007.) na temelju istraživanja koncentracije CRP-a u plazmi bolesnih pasa najučestalije bolesti podijelili su u dvije skupine. U prvoj su se skupini nalazile bolesti poput piometre, akutnog pankreatitisa, hemangiosarkoma i limfoma, kod kojih je koncentracija CRP-a bila znatno veća od referentnih vrijednosti (u većini je slučajeva njegova koncentracija prelazila maksimalne mjerljive vrijednosti), dok su se u drugoj skupini nalazile bolesti poput epilepsije, rinitisa, bronhitisa i šećerne bolesti, kod kojih koncentracija CRP-a nije znatno povećana.

Serumski amiloid A

Serumski amiloid A (SAA) jest protein akutne faze upale i α -globulin koji nastaje u jetri kao odgovor na upalne citokine. Moguća je i ekstrahepatična sinteza SAA-a u probavnom traktu, mliječnim žlijezdama, bubrezima i dišnim putevima. Serumski amiloid A ima funkciju upalnog i imunomodulacijskog proteina, potiče lučenje upalnih citokina, kemotaksiju neutrofila i mastocita te oblikuje imunosni odgovor. Ovaj se protein veže na nekoliko staničnih receptora, uključujući TLR receptore, CD36 receptore i ADP receptor. Uključen je u metabolizam i prijenos lipida, a u pasa se smatra osjetljivim markerom upale (Löfqvist i sur., 2018.). Koncentracija cirkulirajućeg SAA-a povećava se tijekom akutnog upalnog odgovora u pasa s eksperimentalno izazvanom infekcijom parvovirusom (Yule i sur. 1997.) i lišmaniozom (Martinez-Subiela i sur., 2002.). Njegova je povećana koncentracija uočena i u cerebrospinalnoj tekućini (CSF-u) u pasa koji boluju od meningitis-arteritisa koji reagira na steroide (SRMA-e) (Eckersall i Bell, 2010.).

Haptoglobin

Haptoglobin (Hp) jest serumski α -glikoprotein koji se veže za slobodni hemoglobin. Haptoglobin-hemoglobin kompleksi veoma se brzo izlučuju iz krvi pomoću retikulo-endotelnog sustava (RES). Za razliku od čovjeka koji ima 3 podtipa Hp-a (Hp 1-1, Hp 2-1, i Hp 3-1), u pasa je opisan samo jedan (Ceron i sur., 2005). U krvi je Hp prisutan u relativno niskim koncentracijama, koje svoj vrhunac dosežu pet dana nakon upalnog podražaja. Povišene koncentracije Hp-a rezultat su povećane proizvodnje i sekrecije hepatocita stimuliranih proupalnim citokinima. Upravo se zbog toga kod bolesti poput hepatične encefalopatije i portosistemskog šanta koncentracija haptoglobina ne povećava (Crawford i sur., 2013.). Prijašnja istraživanja pokazala su niske koncentracije Hp-a u uznapredovalim bolestima jetre i povećane koncentracije nakon primjene prednizolona (McGrotty i sur., 2002.).

α 1-kiseli glikoprotein

α 1-kiseli glikoprotein (AGP), poznat i pod nazivom orosomukoid, jest protein akutne faze upale. Sintetizira se i metabolizira u jetri, a smatra se da sudjeluje u biološkim mehanizmima obrane organizma. Poznato je da suprimira imunološke funkcije, poput fagocitoze neutrofila i blastogeneze limfocita, mijenjajući učinke IL-1, IL-6 i TNF- (Yuki i sur., 2010.).

Kao važan biomarker upale AGP sudjeluje u reparaciji tkiva. Njegove koncentracije variraju ovisno o dobi životinje, niska je u mladunčadi te raste sa sta-

ročću, osim u preživača i svinja, gdje je koncentracija u mladunčadi visoka, a smanjuje se sa starošću (Yuki i sur., 2010.). U pasa starosti tri mjeseca koncentracije AGP-a jednake su onima u odraslih pasa. Najviše koncentracije AGP-a uočene su u pasa s parvovirusnom infekcijom, štenećakom i piometrom, premda su bile znatno veće i u pasa s hepatitisom, pankreatitisom, hiperadrenokorticismom i imunoposredovanom hemolitičkom anemijom (Yuki i sur., 2010.).

Pozitivni proteini akutne faze upale u mačaka Serumski amiloid A

Serumski amiloid A važan je protein akutne faze upale u mačaka. Pokazao se važnim prognostičkim markerom u bolesnih mačaka (Troia i sur., 2017.). Fiziološke koncentracije SAA-a u mačaka iznose 0,0 – 1,8 (0,5) mg/L (Tamamoto i sur., 2007.). Do povećanja njegove koncentracije, osim kod upalnih bolesti, dolazi i kod novotvorina i neupalnih bolesti, poput šećerne bolesti i hipertireoidizma (Tamamoto i sur., 2013.). Visoke koncentracije SAA-a uočene su u mačaka sa sindromom sistemskog upalnog odgovora (SIRS-om), infektivnog i neinfektivnog podrijetla, u usporedbi sa zdravim mačkama, što ga čini potencijalnim biomarkerom mačje sepse (Troia i sur., 2017.).

α 1-kiseli glikoprotein

α 1-kiseli glikoprotein je, kao i u pasa, protein akutne faze upale koji se sintetizira u jetri, a služi kao serumski biomarker upale i novotvorina. Dokazano je da su njegove koncentracije znatno povećane u mačaka koje boluju od različitih tipova malignih tumora (Selting i sur., 2000.), posebice limfoma (Correa i sur., 2001.). Porast koncentracije AGP-a uočava se kod spontanijih i eksperimentalno izazvanih upala (Kajikawa i sur., 1999.). Izrazito visoke koncentracije AGP-a, zajedno s anamnezom i kliničkim znakovima, koriste se u dijagnostici zaraznog mačjeg peritonitisa (FIP-a) (Niels, 2014.).

Haptoglobin

Haptoglobin je heterogeni protein akutne faze upale koji se sintetizira u jetri. Veže se na molekule željeza koje ga čine otpornim na utjecaj bakterija, što inhibira bakterijsku proliferaciju i invaziju. Posljedično se veže i na slobodni hemoglobin, sprečavajući njegovu oksidaciju lipidima i proteinima (Tizard, 2013). U mačaka se tijekom upale povećava 2 – 10 puta, posebice prilikom infekcije zaraznim mačjim peritonitisom (FIP-om) (Rosa i Mestrinho, 2019.). Njegove su koncentracije povećane i kod piotoraksa,

apscesa i nekroze masnoga tkiva (Ottenjann i sur., 2006.), dok se kod hemolize smanjuju zbog vezanja za slobodni hemoglobin (Rosa i Mestrinho, 2019.).

Pozitivni proteini akutne faze upale u svinja **C-reaktivni protein**

C-reaktivni protein jest protein akutne faze upale čija se koncentracija u svinja povećava kao odgovor na ozljedu i infekciju (Sorensen i sur., 2006.). Ima važnu ulogu u prepoznavanju stranih patogena i oštećenih stanica te aktivira sustav komplementa i stanice koje imaju sposobnost fagocitoze (Saco i sur., 2016). Sa znatnim porastom koncentracije sudjeluje u ranom upalnom odgovoru organizma. Prilikom bakterijske infekcije dolazi do njegove hepatične i ekstrahepatične sinteze (Cray, 2012.). Visoke koncentracije CRP-a uočavaju se kod bolesti reproduktivnog i dišnog sustava te infekcija izazvanih mikroorganizmima *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* tip D (toksogeni soj) i *Bordetella bronchiseptica* (Chen, 2003.).

Haptoglobin

Haptoglobin pripada skupini vrlo osjetljivih proteina akutne faze upale koji se u serumu zdravih životinja nalazi u vrlo niskim koncentracijama (Chen i sur., 2003). Po građi pripada skupini glikoproteina čija je sinteza u jetri inducirana prisutnošću IL-6. Primarna mu je uloga vezanje za slobodni hemoglobin (Hb) u cirkulaciji formiranjem kompleksa haptoglobin-hemoglobin (Navarrete-Perea i sur., 2016).

Pig major acute phase protein

Pig major acute phase protein (Pig-MAP) pripada skupini proteina akutne faze upale koji je po građi glikoprotein. Kao odgovor na kiruršku traumu i bakterijsku infekciju njegova se koncentracija u serumu povećava za više od deset puta od njegove bazalne koncentracije (Piñeiro i sur., 2009a.). Njegova je koncentracija povećana i kod životinja koje su bile izložene stresorima poput transporta ili promjenama u hranidbi (Piñeiro i sur., 2009.b). Referentne vrijednosti uvelike ovise o upravljanju i zdravlju stada. U novorođene prasadi fiziološke vrijednosti iznose ne više od 1 mg/mL (mjereno ELISA-om) (López-Colom i sur., 2019.).

Serumski amiloid A

Serumski amiloid A u svinja sastoji se od četiri izomera: SAA 1, SAA 2, SAA 3 i SAA 4 (Huan, 2018.).

Izoforme sistemskog SAA-a (SAA 1 i SAA 2) sintetiziraju se u jetri te se povezuju s lipoproteinima visoke gustoće (LDH), dok se lokalne izoforme SAA (SAA 3) sintetiziraju u drugim tkivima, a mogu se naći u mlijeku i kolostrumu (Soler i sur., 2013.). U svinja se SAA smatra važnim biomarkerom upale, čija se koncentracija povećava zbog infekcije i oštećenja tkiva. Smatra se da se njegova bazna koncentracija povećava proporcionalno s dobi svinja (Pomorska-Mól i sur., 2012.).

Pozitivni proteini akutne faze upale u konja **Serumski amiloid A**

U krvi zdravih konja SAA se nalazi u vrlo niskim koncentracijama, ali kao odgovor na upalu, infekciju ili kirurški zahvat njegova se koncentracija znatno povećava. Zbog njegova kratkog poluživota SAA je koristan u dijagnostici bolesti i praćenju odgovora na terapiju (Witkowska-Pitaszewicz i sur., 2019.). U serumu novorođene ždrebad nalazi se povišena koncentracija SAA-a koja do sedmog dana starosti pada na referentne vrijednosti (Paltrinieri i sur., 2008.). Visoke koncentracije SAA-a nalaze se i u sinovijalnoj tekućini konja s upalnim i bakterijskim bolestima zglobova i tetivnih ovojnica (Jacobsen i sur., 2006.) kao i u peritonealnoj tekućini i serumu konja s kolikama (Phil i sur., 2013.).

Haptoglobin

Haptoglobin, u konja pripada skupini umjerenih proteina akutne faze upale. Prilikom upale štiti organizam od biomehaničkog utjecaja hemoglobina i mioglobina. Vezani za haptoglobin, hemoglobin i mioglobin ostaju u intravaskularnom prostoru čime se sprečava oštećenje endotelnih i tubularnih stanica bubrega (Dondi i sur., 2015.). Uklanjanje kompleksa haptoglobin-hemoglobin/mioglobin pomoću jetre rezultira brzim padom koncentracije haptoglobina u plazmi konja (Scoppetta i sur., 2012.). Visoke koncentracije haptoglobina, surfaktanta proteina D i sekretoglobina u serumu upućuju na astmu u konja, čija se dijagnoza potvrđuje abnormalnim citološkim nalazom tekućine dobivene bronhoalveolarnom lavazom pluća (Leclere i sur., 2019.). U konja s kolikama koncentracija haptoglobina u peritonealnoj tekućini znatno je viša od onih u zdravih konja, dok je u serumu niža od referentnih vrijednosti (Pihl, 2013.).

Fibrinogen

Fibrinogen je topljivi glikoprotein koji se nalazi u plazmi, a sintetizira se u jetri. Njegova bazalna koncentracija u konja iznosi 2 – 4 g/L, a kao odgovor na

upalu povećava se nakon 24 – 48 sati s vrhuncem nakon 2 – 3 dana (Allen i sur., 1988.). Koncentracije fibrinogena, SAA-a i željeza odražavaju intenzitet kirurške traume što fibrinogen čini dobrim dijagnostičkim markerom za praćenje procesa cijeljenja nakon kirurškog zahvata kolika (Feige i sur., 2003.). Razina fibrinogena može se koristiti za predviđanje tijeka bakterijske infekcije, naprimjer kod infekcije bakterijama *Escherichia coli* (Burrows, 1979.) i *Rhodococcus equi* (Leclere i sur., 2011.).

Negativni proteini akutne faze upale u domaćih životinja

Albumin je važan negativni protein akutne faze upale u svih vrsta životinja. Kao najzastupljeniji protein u serumu, služi kao izvor hranjivih tvari i regulator osmotskog tlaka. Pad njegove koncentracije može se objasniti gubitkom proteina zbog bolesti probavnog sustava i bubrega ili smanjenom sintezom zbog bolesti jetre ili malnutricije (Cray, 2012). Hipoalbuminemija, kao odgovor organizma na infekciju ili upalu, rezultat je njegove smanjene sinteze u jetri i povećane propusnosti krvnih žila koja dovodi do ekstravaskularne akumulacije albumina (Jitpean i sur., 2014.). Transferin (TN) također je negativni protein akutne faze upale u svih životinja, osim u ptica gdje se njegova koncentracija povećava zbog odgovora akutne faze upale. Pripada skupini 1-globulina čija se sinteza zbiva u jetri. Njegova je uloga prijenos željeza u plazmi. Zbog male veličine njegova se koncentracija zajedno s albuminom smanjuje zbog bolesti koje rezultiraju gubitkom proteina (Fuhrman i sur., 2004.).

Zaključak

Kao rezultat upale, infekcije i oštećenja tkiva dolazi do povećanja ili smanjenja koncentracije proteina akutne faze upale u tjelesnim tekućinama što je nužno za funkciju urođenog imunskog odgovora. Proteine akutne faze upale nalazimo u svih životinjskih vrsta, što dodatno govori o njihovoj važnosti i ulozi u obrani organizma kod domaćih životinja. Na temelju spoznaje o brzini promjene koncentracije proteina akutne faze upale moguće je kontrolirati zdravlje jedinki, potvrditi dijagnozu određenih bolesti i pratiti njihov odgovor na terapiju.

Iako uloga određenih proteina akutne faze još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, daljnjim će se istraživanjima omogućiti lakša kontrola zdravlja životinja, razumijevanje mehanizma urođenog imunskog odgovora i postavljanja dijagnoze i prognoze upalnih i zaraznih bolesti.

Literatura

- ALLEN, B.V., S.E. KOLD (1988): Fibrinogen response to surgical tissue trauma in the horse. *Equine Vet J.* ALLEN, B. V., & KOLD, S. E. (1988). Fibrinogen response to surgical tissue trauma in the horse. *Equine Vet J.*, 20, 441-443.
- BAUMANN, H., J. GAULDIE (1994): The acute phase response. *Immunol Today.* 15, 74-80.
- BURROWS, G.E. (1979): Equine *Escherichia coli* endotoxemia: comparison of intravenous and intraperitoneal endotoxin administration. *Am. J. Vet. Res.* 40(7), 991-998.
- CERON, J.J., P.D. ECKERSALL, S. MARTINEZ-SUBIELA (2005): Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol.* 34, 85-99.
- CHEN, H.H., J.H. LIN, H.P. FUNG, L.L. HO, P.C. YANG, W.C. LEE, Y.P. LEE, R.M. CHU (2003): Serum acute phase proteins and swine health status. *Can. J. Vet. Res.* 64(4), 283-290.
- CORREA, S.S., G.N. MAULDIN, G.E. MAULDIN, S.C. MOONEY (2001): Serum alpha 1-acid glycoprotein concentration in cats with lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 37, 153-158.
- CRAWFORD, K., S.M. WARMAN, A.I. MARQUES, D.A. YOOL, P.D. ECKERSALL, E. MCCULLOCH, K. LYNN, R.J. MELLANBY, A.G. GOW (2013): Serum haptoglobin concentrations in dogs with liver disease. *Vet Rec.* 173, 579.
- CRAY, C. (2012): Acute phase proteins in animals. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 105, 114-122.
- DONDI, F., R.M. LUKACS, F. GENTILINI, R. RINNOVATI, A. SPADARI, N. ROMAGNOLI (2015): Serum amyloid A, haptoglobin, and ferritin in horses with colic: Association with common clinicopathological variables and short-term outcome. *Vet J.* 205, 50-55.
- ECKERSALL, P.D., R. BELL (2010): Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J.* 185, 23-27.
- EL-BAHR, S.M., W.M. EL-DEEB (2016): Acute-phase Proteins, Oxidative Stress Biomarkers, Proinflammatory Cytokines, and Cardiac Troponin in Arabian Mares Affected With Pyometra. *Theriogenology.* 86, 1132-1136.
- FEIGE, K., S.B. KÄSTNER, C.E. DEMPFLER, E. BALESTRA (2003): Changes in coagulation and markers of fibrinolysis in horses undergoing colic surgery. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 50, 30-36.

- FUHRMAN, M.P., P. CHARNEY, C.M. MUELLER (2004): Hepatic proteins and nutrition assessment. *J. Am. Diet Assoc.* 104, 1258-1264.
- GRUYS, E., M.J.M. TOUSSAINT, T.A. NIEWOLD, S.J. KOOPMANS (2005): Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 6, 1045-1056.
- HUAN, B., K. LIU, Y. LI, J. WEI, D. SHAO, Y. SHI, Z. MA (2018): Porcine serum amyloid A3 is expressed in extrahepatic tissues and facilitates viral replication during porcine respiratory and reproductive syndrome virus infection. *Dev Comp Immunol.* 79, 51-58.
- JACOBSEN, S., M.H. THOMSEN, S. NANNI (2006): Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with joint disease. *Am J Vet Res.* 67, 1738-1742.
- JAIN, S., V. GAUTMAN, S. NASEEM (2011): Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 3, 118-127.
- JITPEAN, S., A. PETTERSSON, O. V. HÖGLUND, B.S. HOLST, U. OLSSON, R. HAGMAN (2014): Increased concentrations of Serum amyloid A in dogs with sepsis caused by pyometra. *BMC Vet Res.* 10, 273.
- KAJIKAWA, T., A. FURUTA, T. ONISHI, T. TAJIMA, S. SUGII (1999): Changes in concentrations of serum amyloid A protein, α 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Vet Immunol Immunopathol.* 68, 91-98.
- GY, C., M. LECLERE, A. VARGAS, A. GRIMES, J. LAVOIE (2019): Investigation of blood biomarkers for the diagnosis of mild to moderate asthma in horses. *J Vet Intern Med.* 33, 1789-1795.
- LECLERE, M., K.G. MAGDESIAN, P.H. KASS, N. PUSTERLA, D.M. RHODES (2011): Comparison of the clinical, microbiological, radiological and haematological features of foals with pneumonia caused by *Rhodococcus equi* and other bacteria. *Vet J.* 187, 109-112.
- LÖFQVIST, K., M. KJELGAARDHANSEN, M. BRØNNICHE MØLLER NIELSEN (2018): Usefulness of C-reactive protein and serum amyloid A in early detection of postoperative infectious complications to tibial plateau leveling osteotomy in dogs. *Acta Vet. Scand.* 60, 30.
- LÓPEZ-COLOM, P., K. YU, E. BARBA-VIDAL, Y. SACO, S.M. MARTÍN-ORÚE, L. CASTILLEJOS, D. SOLÀ-ORIO, A. BASSOLS (2019): I-FABP, Pig-MAP and TNF- α as biomarkers for monitoring gut-wall integrity in front of *Salmonella Typhimurium* and ETEC K88 infection in a weaned piglet model. *Res. Vet. Sci.* 124, 426-432.
- MARTINEZ-SUBIELA, S., TECLES, F., ECKERSALL, P.D., CERON, J.J., (2002): Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet Rec.* 150, 241-244.
- MCGROTTY, Y. L., C. M. KNOTTENBELT, I.K. RAMSEY, P.D. ECKERSALL (2002): Haptoglobin As A Marker Of Disease In A Hospital Patient. *ACVIM*, May 29 - June 1.
- NAKAMURA, M., M. TAKAHASHI, K. OHNO, A. KOISHINO, K. NAKASHIMA, A. SETOGUCHI, Z. FUJINO, H. TSUJIMOTO (2007): C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. *J Vet Med Sci.* 70, 127-131.
- NAVARRETE-PEREA, J., Y. TOLEDANO-MAGANA, P. DE LA TORRE, E. SCIUTTO, R. JOSE, B. XAVIER SOBERON, J.P. LACLETTE (2016): Role of porcine serum haptoglobin in the host-parasite relationship of *Taenia solium* cysticercosis. *Mol Biochem Parasitol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbiopara.2016.05.010>
- OTTENJANN, M., C. WEINGART, G. ARNDT, G. KOHN (2006): Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *J Vet Intern Med.* 20, 1143-1150.
- PALTRINIERI, S., A. GIORDANO, M. VILLANI, M. MANFRIN, S. PANZANI, M.C. VERONESI (2008): Influence of age and foaling on plasma protein electrophoresis and serum amyloid A and their possible role as markers of equine neonatal septicaemia. *Vet J.* 176, 393-396.
- PEDERSEN, N.C. (2014): An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics, *Vet J.* 201, 133-141.
- PIHL, T. H., P. H. ANDERSEN, M. KJELGAARD-HANSEN, N. B. MØRCK, S. JACOBSEN (2013): Serum amyloid A and haptoglobin concentrations in serum and peritoneal fluid of healthy horses and horses with acute abdominal pain. *Vet Clin Pathol.* 42, 177-183.
- PIÑEIRO, C., M. PINˆEIRO, J. MORALES, M. ANDREˆS, E. LORENZO, M. DEL POZO, M.A. ALAVA, F. LAMPREAVE (2009a): Pig-MAP and haptoglobin concentration reference values in swine from commercial farms. *Vet J.* 179, 78-84.
- PIÑEIRO, M., F. LAMPREAVE, M. A. ALAVA (2009b): Development and validation of an ELISA for the quantification of pig Major Acute phase Protein (Pig-MAP). *Vet Immunol Immunopathol.* 127, 228-234.

- POMORSKA-MÓL, M., I. MARKOWSKA-DANIEL, K. KWIT (2012): Immune and acute phase response in pigs experimentally infected with H1N2 swine influenza virus. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 66, 334-342.
- ROSA, R.M., L. A. P. MESTRINHO (2019): Acute phase proteins in cats. *Ciência Rural.* 49, <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20180790>.
- SACO, Y., F. MARTÍNEZ-LOBO, M. CORTEY, R. PATO, R. PEÑA, J. SEGALÉS, C. PRIETO, A. BASSOLS (2016): C-reactive protein, haptoglobin and Pig-Major acute phase protein profiles of pigs infected experimentally by different isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet Microbiol.* 183, 9-15.
- SCHRÖDL, W., R. BÜCHLER, S. WENDLER, P. REINHOLD, P. MUCKOVA, J. REINDL, H. RHODE (2016): Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *Proteomics Clin. Appl.* 10, 1077-1092.
- SCOPPETTA, F., M. TARTAGLIA, G. RENZONE, L. AVELLINI, A. GAITI, A. SCALONI, E. CHIARADIA (2012): Plasma protein changes in horse after prolonged physical exercise: a proteomic study. *J Proteomics.* 75, 4494-4504.
- SELTING, K.A., G.K. OGILVIE, S.E. LANA, M.J. FETTMAN, K.L. MITCHENER, R.A. HANSEN, K.L. RICHARDSON, J.A. WALTON, M.A. SCHERK (2000): Serum Alpha 1-Acid Glycoprotein Concentrations in Healthy and Tumor-Bearing Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 14, 503-506.
- SOLER, L., A. MOLENAAR, N. MEROLA, P.D. ECKERSALL, A. GUTIÉRREZ, J.J. CERÓN, V. MULERO, T.A. NIEWOLD (2013): Why working with porcine circulating serum amyloid A is a pig of a job. *J Theor Biol.* 317, 119-125.
- SORENSEN, N.S., C. TEGTMEIER, L.O. ANDRESEN, M. PINEIRO, M.J.M. TOUSSAINT, F.M. CAMPBELL, F. LAMPREAVE, P.M.H. HEEGAARD (2006): The porcine acute phase protein response to acute clinical and subclinical experimental infection with *Streptococcus suis*. *Vet Immunol Immunopathol.* 113, 157-168.
- TAMAMOTO, T., K. OHNO, A. OHMI, Y. GOTO-KOSHINO, H. TSUJIMOTO (2008): Verification of Measurement of the Feline Serum Amyloid A (SAA) Concentration by Human SAA Turbidimetric Immunoassay and Its Clinical Application. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 1247-1252.
- TAMAMOTO, T., OHNO, K., TAKAHASHI, M., NAKASHIMA, K., FUJINO, Y., TSUJIMOTO, H. (2013): Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. *J Vet Diagn Invest.* 25, 428-432.
- TIZARD, I. (2013): Innate immunity: proinflammatory and antimicrobial mediators/systemic responses to Inflammation. U *Veterinary Immunology*. 9th ed. Saunders, Elsevier. St. Louis, Missouri (31-40).
- TROÌA, R., M. GRUARIN, A. FOGLIA, C. AGNOLI, F. DONDI, M. GIUNTI (2017): Serum amyloid A in the diagnosis of feline sepsis. *J Vet Diagn Invest.* 29, 856-859.
- VIITANEN, S.J., A.K. LAPPALAINEN, M.B. CHRISTENSEN, S. SANKARI, AND M.M. RAJAMÄKI (2016): The Utility of Acute-Phase Proteins in the Assessment of Treatment Response in Dogs With Bacterial Pneumonia. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 124-133.
- WITKOWSKA-PIŁASZEWICZ, O. D., M. ŻMIGRODZKA, A. WINNICKA, A. MIŚKIEWICZ, K. STRZELEC, A. CYWIŃSKA (2019): Serum amyloid A in equine health and disease. *Equine Vet. J.* 51, 293-298.
- YUKI, M., I. HIROSHI, T. KATSUAKI (2010): Serum α-1-acid glycoprotein concentration in clinically healthy puppies and adult dogs and in dogs with various diseases. *Vet Clin Pathol.* 39, 65-71.
- YULE, T.D., ROTH, M.B., DREIER, K., JOHNSON, A.F., PALMER-DENSMORE, M., SIMMONS, K., FANTON, R. (1997): Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease. *Vaccine.* 15, 720-729.