



<https://doi.org/10.29326/2304-196X-2026-15-3-226-235>
УДК 619:618.19:616-002:636.2:612.124



Некоторые белки острой фазы при воспалительных процессах, в том числе в молочной железе коров (обзор)

М. Н. Исакова, Е. О. Кузнецова, Д. А. Оберюхтин

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» (ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН), ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Врожденный иммунитет контролируется сложной сетью активирующих и регуляторных механизмов. Одним из важнейших факторов этой регуляции является реакция острой фазы в печени. В ответ на инфекцию или повреждение тканей в течение нескольких часов в печени резко меняется характер синтеза белка: повышается экспрессия так называемых положительных и отрицательных белков острой фазы. Наиболее широкое применение идентификация специфических белков получила в диагностике и оценке повреждений тканей организма человека, в том числе при воспалительных процессах, благодаря тому, что их концентрация быстро растет и значительно меняется при различных патологических процессах. Однако особенностью большинства белков острой фазы является неспецифичность по отношению к первопричине воспаления. Данный фактор обуславливает редкое использование в ветеринарии белков острой фазы в качестве основного диагностического теста для выявления конкретного заболевания.

Цель исследования. Обобщение данных по наиболее широко применяемым белкам острой фазы в клинической практике, а также изучение результатов имеющихся исследований в ветеринарии по исследованию белков острой фазы в диагностике воспалительных заболеваний, в том числе в молочной железе коров.

Материалы и методы. Систематизацию и обобщение в литературный обзор проводили с использованием элементов заявления PRISMA. В качестве инструмента для оценки методологического качества систематических обзоров и метаанализов использовали методику AMSTAR. Поиск и отбор оригинальных публикаций проводили на электронных ресурсах Scopus, Web of Science, PubMed, MedLine, ScienceDirect, eLibrary.

Результаты. В статье рассмотрены наиболее изученные белки острой фазы воспаления, описаны их основные эффекты. Установлено, что на данный момент изучено около 40 различных белков плазмы, которые относятся к белкам острой фазы. В ветеринарии при диагностике различных заболеваний, сопровождающихся воспалительным процессом, наиболее важными белками острой фазы являются С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, альфа-1-кислый гликопротеин и липополисахарид-связывающий белок. Приведены данные по исследованию белков острой фазы у коров при воспалении в молочной железе.

Заключение. С помощью проведенного метаанализа выявлены наиболее значимые белки острой фазы, которые могут служить диагностическими маркерами мастита у коров, к ним относятся: сывороточный амилоид А, гаптоглобин, альфа-1-кислый гликопротеин и липополисахарид-связывающий белок.

Ключевые слова: обзор, белки острой фазы, воспаление, цитокины, основные эффекты, диагностические маркеры

Благодарности: Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме № 0532-2026-0009 «Система метаболической коррекции, направленной на нормализацию ключевых звеньев обмена веществ, с целью прижизненного формирования продуктивности и получения качественной продукции от сельскохозяйственных животных и птиц».

Для цитирования: Исакова М. Н., Кузнецова Е. О., Оберюхтин Д. А. Некоторые белки острой фазы при воспалительных процессах, в том числе в молочной железе коров (обзор). *Ветеринария сегодня*. 2026; 15 (3): 226–235. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2026-15-3-226-235>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Исакова Мария Николаевна, канд. вет. наук, старший научный сотрудник отдела репродуктивной биологии и неонатологии ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Россия, tmarya105@yandex.ru

Some acute phase proteins in inflammatory processes, including those in mammary gland of cows (review)

Maria N. Isakova, Evgeniya O. Kuznetsova, Denis A. Oberyukhtin

Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Belinskogo, 112a, Ekaterinburg 620142, Russia

ABSTRACT

Introduction. Innate immunity is controlled by a complex network of activating and regulatory mechanisms. One of the most important factors in this regulation is the acute phase response in the liver. Following infection or tissue damage, protein synthesis patterns in the liver change dramatically within a few hours: expression of the so-called positive and negative acute phase proteins (APPs) increases. The most common application of acute phase proteins is diagnostics and assessment of tissue damage in humans, *inter alia* in inflammatory processes. APPs are important for diagnosing inflammation because their concentrations rapidly increase and fluctuate significantly during various pathological processes. However, most APPs lack specificity with respect to the primary cause of inflammation. In veterinary medicine, this factor accounts for their rare use as a primary diagnostic test for a specific disease.

Objective. The aim of this review was to summarize data on the APPs most widely used in clinical practice and to examine the results of existing veterinary studies investigating APPs in the diagnosis of inflammatory diseases in the mammary gland of cows.

Materials and methods. The data were summarized for this literature review using the elements of the PRISMA statement. The AMSTAR method was used to assess the methodological quality of systematic reviews and meta-analyses. The search and selection of original publications was conducted using Scopus, Web of Science, PubMed, MedLine, ScienceDirect, and eLibrary databases.

Results. This article examines the most studied inflammatory APPs and describes their main effects. It has been established that approximately 40 different plasma proteins classified as APPs have been studied to date. In veterinary medicine, the most important APPs used to diagnose various diseases associated with inflammation include C-reactive protein, serum amyloid A, haptoglobin, alpha-1-acid glycoprotein, and lipopolysaccharide-binding protein. Data on APP studies in cows with mammary gland inflammation are presented.

Conclusion. The meta-analysis identified the most significant APPs that can serve as diagnostic markers for mastitis in cows. These include serum amyloid A, haptoglobin, alpha-1-acid glycoprotein, and lipopolysaccharide-binding protein.

Keywords: review, acute phase proteins, inflammation, cytokines, main effects, diagnostic markers

Acknowledgments: The study was funded from the budget as part of the fulfillment of state task of the Ministry of Education and Science of Russia No. 0532-2026-0009 "A system of metabolic correction aimed at normalizing key metabolic components for the purpose of intravital formation of productivity and obtaining high-quality products from farm animals and poultry".

For citation: Isakova M. N., Kuznetsova E. O., Oberyukhtin D. A. Some acute phase proteins in inflammatory processes, including those in mammary gland of cows (review). *Veterinary Science Today*. 2026; 15 (3): 226–235. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2026-15-3-226-235>

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

For correspondence: Maria N. Isakova, Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Department of Reproductive Biology and Neonatology, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Belinskogo, 112a, Ekaterinburg 620142, Russia, tmarya105@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный иммунитет – это первая линия защиты от микробных патогенов, которая участвует в активации адаптивных иммунных реакций, а также в восстановлении тканей. Состоит из клеточного и гуморального звеньев. При этом клеточное звено использует молекулярные стратегии для распознавания микробных фрагментов и повреждения тканей, а гуморальное включает растворимые факторы. К клеткам, участвующим в клеточном звене врожденного иммунитета, относятся: фагоциты, которые могут поглощать и разрушать патогены, а также представлять их антигены Т- и В-клеткам, инициируя адаптивный иммунный ответ; дендритные клетки, которые распознают патогены с помощью паттерн-распознающих рецепторов, поглощают и уничтожают их, а также могут презентовать антигены; тучные клетки, эозинофилы, базофилы; врожденные лимфоидные клетки, например натуральные клетки-киллеры, которые уничтожают зараженные патогеном клетки; некоторые опухолевые клетки [1].

Молекулярные стратегии распознавания основаны на взаимодействии паттерн-распознающих рецепторов с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами и молекулярными паттернами, связанными с повреждением тканей.

Гуморальная иммунная система состоит из различных классов молекул, таких как пентраксины, коллектин и фиколины, которые функционально являются предшественниками антител. Они инициируют активацию комплемента, опсонизируют микробы и поврежденные клетки, агглютинируют или нейтрализуют микробы и регулируют воспалительные процессы. Некоторые из этих молекул являются ключевыми компонентами острой фазы воспаления, которые

быстро вырабатываются в клетках печени и других тканях под воздействием первичных воспалительных цитокинов или микробных компонентов [2, 3, 4].

Клеточные сенсоры, реагирующие на повреждение тканей, инфекцию и нарушение обмена веществ, стратегически расположены на поверхности клеток, в эндосомальном компартменте и цитоплазме как профессиональных, так и непрофессиональных клеток врожденного иммунитета. К последним относятся гепатоциты – основной источник белков острой фазы (БОФ). В условиях гомеостаза и в ответ на воспаление вырабатываются компоненты гуморального звена врожденного иммунитета. Эти молекулы выполняют сложные функции, в том числе обеспечивают иммунную защиту, активируя комплемент и обладая опсонической активностью (анти-антитела) [5].

Термин «воспаление» включает в себя типовые формы реакций организма на действие различных повреждающих (флогогенных) факторов [4]. Врожденный ответ организма при воспалении начинается с неспецифической реакции, за которой следуют специфические. Гомеостаз организма нарушается и восстанавливается с помощью выраженного системного отклика, известного как реакция острой фазы. Он включает в себя множество поведенческих, физиологических, биохимических и пищевых изменений, затрагивающих многие системы органов, расположенных вдали от очага воспаления. В местах повреждения тканей и проникновения патогенов запускается ряд структурных и функциональных изменений. Ключевыми этапами этого каскада являются активация микроциркуляторного русла, клеточной иммунной системы и соединительной ткани, а также высвобождение медиаторов воспаления. Затем эти реакции усиливаются за счет перепроизводства провоспалительных цитокинов, высвобождаемых в системный кровоток.

Системные проявления воспаления включают лихорадку, изменения в количестве лейкоцитов, сердечно-сосудистые и эндокринные процессы, переориентацию метаболизма в сочетании с повышенной выработкой разнообразного набора молекул, называемых белками острой фазы [6]. БОФ представляют собой большую группу белков плазмы, образование которых в большинстве случаев происходит в печени в ответ на воспаление. Но могут синтезироваться и в других тканях, например, сывороточный амилоид А, помимо печени, может продуцироваться в желудочно-кишечном тракте, молочных железах, почках и дыхательных путях [7]. У всех видов млекопитающих синтез БОФ в основном регулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (ФНО- α). БОФ являются частью врожденного иммунного ответа, их биологическая функция связана с защитой от патологических повреждений и восстановлением гомеостаза. Однако конкретный белок может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. Считается, что БОФ играют важную роль в оптимизации и связывании микроорганизмов и их продуктов жизнедеятельности, в активации системы комплемента, связывании клеточного детрита, такого как ядерные фракции, в нейтрализации ферментов, поглощении свободного гемоглобина и радикалов, а также в модулировании иммунного ответа организма [8]. На экспрессию БОФ могут влиять и экзогенные глюкокортикоиды, опосредованно воздействующие на их синтез через регуляцию цитокинов. Было показано, что снижение синтеза альбумина во время воспалительной реакции является результатом воздействия продуктов, вырабатываемых моноцитами/макрофагами [9]. Концентрация специфических БОФ в плазме крови меняется во время воспалительных процессов и способна возрастать или снижаться как минимум на 25%. Так, например, уровень церулоплазмينا может увеличиться на 50%, а содержание С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А – в 1000 раз. Белки, концентрация которых в плазме увеличивается при воспалении, называются положительными (позитивными) БОФ, к ним относятся, например: СРБ, сывороточный амилоид А, лактоферрин. Белки, уровень которых снижается при воспалении, называются отрицательными (негативными) БОФ, среди них альбумин, трансферрин. Выделяют еще нейтральные белки (альфа-2-макроглобулин, гемопексин), концентрация которых при воспалении остается практически в пределах нормальных значений [10].

Повышение содержания БОФ в плазме способствует защите организма, облегчая распознавание вторгшихся микроорганизмов, мобилизацию лейкоцитов в кровотоки и усиление притока крови к поврежденным или инфицированным участкам. Эти действия способствуют накоплению эффекторных молекул и лейкоцитов, они усиливают локальное воспаление и противомикробную защиту. В то же время БОФ ограничивают системное распространение воспаления в незатронутых тканях. Этот эффект реализуется путем нейтрализации провоспалительных молекул в кровотоке, снижая реакцию циркулирующих лейкоцитов и предотвращая активацию эндотелия [11].

До сих пор изучено около 40 различных белков плазмы, которые относятся к БОФ, применимых в качестве

биомаркеров для выявления различных заболеваний в медицине. В ветеринарной практике определение БОФ более широко используется для диагностики, прогноза и мониторинга лечения мелких домашних животных. У сельскохозяйственных животных исследование БОФ на сегодняшний день не нашло повсеместного применения в качестве диагностического критерия из-за недостаточной специфичности [12].

Одним из экономически значимых заболеваний молочного стада является мастит, который может развиваться на различных физиологических этапах жизненного цикла животного: во время лактации, в период запуска, сухостоя и сразу после отела [13, 14]. Мастит у коров – это воспалительная реакция молочной железы на проникновение патогенных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, кишечной палочки и др.) [15]. В процессе воспаления наблюдаются сосудистые изменения, нарушается проницаемость капиллярных мембран, в ткани воспалительного очага из кровеносных сосудов поступает экссудат с высоким содержанием белка. Это приводит к накоплению кислых продуктов обмена и распаду тканей, развивается отек. В начале острого воспаления расширяются лимфатические сосуды, но на следующих этапах вокруг зоны воспаления формируется барьер, который препятствует проникновению токсических продуктов и бактерий в лимфатические сосуды, что приводит к нарушению функции лимфатической системы. Также наблюдаются изменения в альвеолах и молочных протоках, выражающиеся в сдвиге pH в щелочную сторону, появлении сгустков и хлопьев казеина или крошек и пленок фибрина в секрете пораженной части вымени. Во время воспаления молочной железы в молоке выделяются многочисленные белки антибактериальной и иммунной защиты, включая БОФ, кателицидины, цитокины, хемокины и факторы роста, которые потенциально могут служить маркерами мастита. Это связано с тем, что при патологическом процессе в вымени у коров в острую фазу иммунного ответа в сыворотке крови изменяется активность медиаторов воспаления, что сопровождается изменениями концентрации БОФ. При мастите БОФ перемещаются из системного кровотока в молочную железу или же может происходить их синтез непосредственно в ее тканях [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на базе отдела репродуктивной биологии и неонатологии Уральского НИВИ – структурного подразделения ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме № 0532-2026-0009 «Система метаболической коррекции, направленной на нормализацию ключевых звеньев обмена веществ, с целью прижизненного формирования продуктивности и получения качественной продукции от сельскохозяйственных животных и птицы».

Поиск и подбор оригинальных публикаций проводили в январе – августе 2025 г. на электронных ресурсах Scopus, Web of Science, PubMed, MedLine, ScienceDirect, eLibrary. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: «воспаление», «белки острой фазы», «медицина», «ветеринария», «С-реактивный белок», «лактоферрин», «ферритин», «альфа-1-кислый гликопротеин», «альфа-1-антитрипсин», «гаптоглобин»,

«альфа-1-антихимотрипсин», «сывороточный амилоид А», «гемопексин», «альфа-2-макроглобулин», «липополисахарид-связывающий белок», «мастит», «молочная железа», «коровы». В зарубежных базах данных были использованы такие поисковые запросы, как: “inflammation” [MeSH Terms] OR “inflammation” [All Fields] AND “acute phase proteins in inflammation” [MeSH Terms] OR “acute phase proteins in inflammation” [All Fields] AND “application of acute phase proteins in medicine” [MeSH Terms] AND “application of acute phase proteins in veterinary medicine” [MeSH Terms] AND “C-reactive protein in inflammation” [All Fields] AND “Lactoferrin in inflammation” [All Fields] AND “Ferritin in inflammation” [All Fields] AND “Alpha-1-acid glycoprotein in inflammation” [All Fields] AND “Alpha-1-antitrypsin” [All Fields] AND “Haptoglobin” [All Fields] AND “Alpha-1-antichymotrypsin” [All Fields] AND “Serum amyloid A” [All Fields] AND “Hemopexin” [All Fields] AND “Alpha-2-macroglobulin” [All Fields] AND “Lipopolysaccharide-binding protein” [All Fields] AND “acute phase proteins in cows with mastitis” [MeSH Terms] OR “acute phase proteins in cows with mastitis” [All Fields] AND “acute phase proteins in the mammary gland of cows” [MeSH Terms] OR “acute phase proteins in the mammary gland of cows” [All Fields].

Ретроспекция отобранных источников составила временной отрезок с 1991 по 2025 г., общий объем просмотренных ссылок – 285. Обобщение данных в литературный обзор проводили с использованием элементов заявления PRISMA [17].

Систематический обзор включал в себя следующие последовательные этапы:

1) поиск и отбор оригинальных публикаций об исследованиях механизма действия БОФ при воспалительных процессах в организме млекопитающих, в частности при мастите у коров;

2) оценка методологического качества отобранных исследований БОФ;

3) анализ доказательств эффективности использования БОФ в диагностике воспаления в молочной железе коров.

Использовались следующие критерии отбора публикаций:

- исследуемое вмешательство – БОФ при воспалительных процессах в молочной железе коров;
- вмешательство сравнения – применение исследуемых БОФ в медицинской и ветеринарной практике для диагностики воспалительных процессов;
- исследуемая популяция – человек, продуктивные и непродуктивные животные.

В качестве инструмента для оценки методологического качества систематических обзоров и метаанализов использовали методику AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess Reviews), в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества. Оценку методологического качества включенных исследований проводили для всех отобранных научных работ. Рассматривали следующие критерии экспериментальной и клинической эффективности применения БОФ в диагностике заболеваний, характеризующихся воспалением, в медицинской и ветеринарной области:

- определение наиболее широко применяемых БОФ в качестве специфического инструмента в диагностике воспалительных заболеваний;
- определение механизма действия изучаемых БОФ в ответ на воспаление.

Разногласия относительно включения публикации в систематический обзор разрешали с привлечением третьего и четвертого исследователя. Сомнения относительно включения публикации в систематический обзор разрешали путем ранжирования по таким параметрам, как ретроспекция, цитируемость, immediacy index, g-index, impact factor. Таким образом, для настоящего систематического обзора было отобрано 63 научные работы, опубликованные в период с 1999 по 2025 г., которые соответствовали нашим критериям отбора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Белки острой фазы считаются как медиаторами, так и ингибиторами воспаления, действующими в различных местах. Классические компоненты системы комплемента C3a и C5a являются БОФ и играют центральную провоспалительную роль в иммунитете [18]. Провоспалительные функции БОФ включают в себя активацию комплемента и опсонизацию, хемоаттрактантную активность, нейтрализацию инфекционных агентов и влияние на нейтрофилы. Так, некоторые БОФ (например, СРБ) активируют систему комплемента по классическому пути, что усиливает фагоцитоз и способствует элиминации опасных частиц. Другие БОФ привлекают клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги) в очаг воспаления, выполняя роль хемоаттрактантов. Некоторые белки могут связывать компоненты микроорганизмов, токсинов или поврежденных тканей, препятствуя их распространению. Например, фибриноген может увеличивать интенсивность реакции респираторного взрыва нейтрофилов – процесса, при котором клетки продуцируют активные формы кислорода и галогены для уничтожения патогенов. В то же время церулоплазмин способен ингибировать эту реакцию. Таким образом, иммунологический компонент БОФ заключается в их роли во врожденном иммунном ответе организма на воспаление, повреждение тканей, инфекцию или другие патологические процессы, а также в восстановлении гомеостаза и защите организма [3].

Непосредственная врожденная защита организма от заболеваний, то есть реакция острой фазы, характеризуется как печеночным, так и внепеченочным усилением выработки и высвобождением в кровоток различных БОФ, как правило, в течение 24–48 ч после первичного воздействия. Фагоциты при этом вызывают локальную провоспалительную реакцию и привлекают дополнительную помощь, выделяя цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α и IFN- γ (интерферон-гамма). Эти ключевые медиаторы циркулируют в крови, вызывают нейроэндокринные и поведенческие изменения (лихорадку, гипонатриемию, анорексию, сонливость и вялость) и попадают в печень, где гепатоциты также могут действовать как иммунологические агенты и играть центральную роль в системном врожденном иммунном ответе за счет внутрисосудистой секреции антигенпрезентирующих клеток [3, 19].

Запуск системы комплемента приводит к хемотаксису, экссудации плазменных белков в очагах воспаления и опсонизации инфекционных агентов и поврежденных клеток. Система фибринолиза, включающая фибриноген, плазминоген, ингибитор активатора плазминогена, а также активаторы плазминогена, такие как тканевой активатор плазминогена и урокиназа, играет активную роль в восстановлении и ремоделировании тканей. Также белки плазмы крови обладают противовоспалительным

действием. Например, антиоксиданты гаптоглобин и гемопексин защищают от активных форм кислорода, альфа-1-антитрипсин и альфа-2-антитрипсин ингибируют протеолитические ферменты. Некоторые связывающие металлы белки, такие как церулоплазмин, связывающий медь, и гемопексин, связывающий гем, действуют более целенаправленно против патогенов. Другие белки напрямую участвуют во врожденном иммунитете против патогенов. Известно, что липополисахарид-связывающий белок взаимодействует с бактериальным липополисахаридом, перенося его на поверхности макрофагов и В-клеток. Некоторые БОФ могут защищать клетки от гибели в результате апоптоза. Например, было показано, что альфа-1-кислый гликопротеин и альфа-1-антитрипсин блокируют сигналы апоптоза [20]. Существует много заболеваний, при которых индукция специфических БОФ соответствует степени и развитию воспалительных процессов, следовательно, повышенный уровень БОФ может иметь диагностическую и прогностическую ценность. Исследование БОФ в качестве маркера воспаления эффективно для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения. Концентрация этих белков в крови быстро изменяется при воспалительном процессе. Однако диагностическая значимость тестов на БОФ лимитируется их неспецифичностью. То есть изменения концентрации белков происходят при многих патологических процессах, например инфекционных поражениях, травмах, токсической или аутоиммунной реакции, злокачественных новообразованиях, и не являются специфичными для какого-то одного состояния [21]. При этом определение БОФ при воспалительных заболеваниях остается важно по таким причинам, как мониторинг течения болезни, контроль эффективности лечения, оценка тяжести патологического процесса, определение скрытого воспаления.

Многообразие БОФ связано с многокомпонентностью воспалительного ответа, поэтому в их число входят не только протеины, относящиеся к семейству пентраксинов (СРБ, сывороточный амилоидный Р-компонент), транспортные белки (преальбумин, церулоплазмин, трансферрин) и ингибиторы протеаз (альфа-1-антитрипсин, альфа-макроглобулин, альфа-2-макроглобулин), но и факторы коагуляции и фибринолиза (фибриноген, альфа-2-антиплазмин и др.). Разберем некоторые БОФ, которые часто применяют в диагностике.

С-реактивный белок (СРБ) – первый идентифицированный представитель группы БОФ. William S. Tillet and Thomas Francis открыли в 1930 г. вещество, находящееся в сыворотке крови в острой фазе инфекции и способное связываться с С-полисахаридами клеточной стенки пневмококка [22]. Основным местом синтеза сывороточного СРБ являются гепатоциты. Главная роль в образовании данного белка принадлежит ИЛ-1 и ИЛ-6. СРБ является уникальным маркером острого ответа. Он относится к самым чувствительным (увеличение в 20–100 раз, в отдельных случаях – в 1000 раз) и самым быстрым (в первые 6–8 ч) показателям повреждения. Кроме того, СРБ является компонентом неспецифического иммунного ответа, встречается на ранних стадиях воспаления после проникновения антигена в организм и действует как опсонин посредством стимуляции фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов [23]. СРБ способен активировать комплемент по классическому пути комплексом «антиген –

антитело» с участием в связывании антигена одной молекулы IgM или двух молекул IgG, привлекая в очаг воспаления моноциты. Альтернативный путь может активироваться эндотоксином грамотрицательных бактерий, полисахаридами типа инулина и зимозана, иммунными комплексами, содержащими IgA, IgG, компонентами клеточных стенок грибов [24]. При этом СРБ осуществляет и другую важную задачу – способствует удалению эндогенных веществ, образующихся при деструкции клеток. Таким образом, СРБ у млекопитающих выполняет преимущественно иммунорегуляторную функцию: он регулирует иммунные и неспецифические реакции, координируя их совместную работу [25].

Сывороточный амилоид А – это консервативное семейство БОФ, которые в основном вырабатываются в печени, но также экспрессируются во внепеченочных тканях во время воспаления. Как ключевой компонент ответа острой фазы данный белок демонстрирует динамичную активацию, при этом его уровень повышается в 1000 раз во время воспаления, что подчеркивает его значение в модуляции иммунитета и патогенезе заболевания. Примечательно, что сывороточный амилоид А способствует развитию хронического воспаления, фиброза и резистентности к терапии, но в то же время играет защитную роль при инфекциях и восстановлении тканей [26].

Альфа-1-кислый гликопротеин, также известный как орозомикоид, относится к семейству белков липокалина. В основном он содержится в плазме, при этом главный его источник – печень, но он также вырабатывается в других органах, таких как мозг и жировая ткань [27]. Данный белок моделирует функциональную активность эндотелиоцитов, поддерживает их отрицательный заряд и регулирует проницаемость, способствует антигистаминному эффекту. Неспецифическая защитная функция альфа-1-кислого гликопротеина заключается в торможении генерации супероксидного анион-радикала (супероксид-радикала) и блокировании процессов запрограммированной клеточной гибели, вызванной действием ФНО-α. Также этот белок ингибирует миграцию нейтрофилов в окружающие ткани, регулирует пролиферацию лимфоцитов и блокирует активацию системы комплемента. Орозомикоид оказывает дозозависимый эффект на тромбоциты, эритроциты и плазминоген. Воспаление вызывает не только повышение концентрации альфа-1-кислого гликопротеина в сыворотке крови, но и качественные изменения в его углеводном компоненте, в результате чего образуется множество гликоформ, каждая из которых обладает различными, а иногда противоположными свойствами [28].

Липополисахарид-связывающий белок вырабатывается в основном в гепатоцитах, функционирует как секреторный БОФ и играет ключевую роль во врожденном иммунном ответе. Первоначально липополисахарид связывается с липополисахарид-связывающим белком, образуя комплекс, который в конечном итоге приводит к активации путей передачи сигнала и продукции цитокинов и других провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 и ФНО-α). Липополисахарид-связывающий белок участвует в острой фазе иммунологического ответа на грамотрицательные бактерии, приводя к фагоцитозу и выведению из организма [29].

Гаптоглобин состоит из двух α - и двух β -цепей, соединенных дисульфидными мостиками. В кровотоке данный белок находится в полимеризованном состоянии или в комплексе с альбумином. Основная его функция заключается в связывании свободного гемоглобина, высвобождаемого из эритроцитов, и в подавлении таким образом его окислительного стресса [30]. Связывание гаптоглобина с гемоглобином также снижает доступность остатка гема для роста бактерий. Многочисленные исследования показали значимость этого белка как клинически полезного лабораторного показателя для измерения частоты и тяжести воспалительных реакций у крупного рогатого скота с различными заболеваниями [31]. В комплексе с гемоглобином гаптоглобин предотвращает токсическое действие свободного железа и обеспечивает его доставку в печень для дальнейшей переработки. Он также ингибирует синтез простагландинов и подавляет реакцию Т-хелперов 2-го типа.

Лактоферрин является глобулярным гликопротеином, который участвует в связывании и транспорте ионов железа, а также в иммунных и воспалительных реакциях [32]. Он является основным компонентом специфических гранул нейтрофилов и секретируется при их активации. Лактоферрин участвует в механизме ингибирования перекисного окисления липидов, тем самым осуществляя защитную функцию клеток от окислительного повреждения [33]. Этот белок обладает способностью подавлять активацию системы комплемента, выработку интерлейкинов (в первую очередь ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α) и цитокинов, стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов и фагоцитов и обладает бактериостатической активностью, которая связана с лишением микробной клетки доступного железа, необходимого для ее жизнедеятельности [34, 35].

Ферритин является сложным белковым комплексом, состоящим из белковой оболочки (апоферритина) и ядра, включающего до 4000–4500 атомов трехвалентного железа. При наличии в организме воспалительного процесса в печени возникает усиленный синтез ферритина, который затем выделяется в системный кровоток и ведет себя как БОФ; апоферритин часто рассматривается как биомаркер острофазовой реакции воспаления. Его повышенный уровень в сыворотке крови связан с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов. Одним из источников высокого уровня сывороточного ферритина при воспалительном процессе является его секреция макрофагами или высвобождение из клеток вследствие повреждения тканей. Концентрация ферритина в крови напрямую зависит от степени инфекционного процесса и уровня запасов железа в организме [36].

Альфа-1-антитрипсин – это БОФ из семейства ингибиторов сериновых протеаз. Он является многофункциональным белком и выполняет несколько задач, в том числе противовоспалительную, антибактериальную, антиапоптотическую и иммунорегуляторную функции. Основная его роль заключается в защите тканей и органов от повреждений, вызванных деградацией (протеолизом) белков на составляющие их молекулы посредством сериновых протеаз. Альфа-1-антитрипсин связан с развитием воспаления в легких и печени; немаловажная его роль в развитии иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, на которые влияют факторы окружающей

среды и генетическая предрасположенность. Данный белок подавляет синтез и высвобождение медиаторов воспаления. Его противовоспалительная активность включает NF- κ B-зависимые механизмы, такие как индукция антагониста рецептора ИЛ-1. К основным эффектам альфа-1-антитрипсина при воспалении относят подавление функции эластазы, иммуномодулирующую активность, а также антиоксидантное и антимикробное действие [37].

Альфа-1-антихимотрипсин, ингибитор сериновых протеаз, в основном синтезируется в печени. Согласно некоторым исследованиям, этот белок также экспрессируется в мозге и аорте [38]. Являясь ингибитором сериновых протеаз, он может подавлять активность нейтрофильного катепсина и химазы тучных клеток, а также защищать клетки и ткани от повреждений, вызванных протеолизом после воспаления, что необходимо для поддержания тканевого гомеостаза и восстановления внеклеточного матрикса. Альфа-1-антитрипсин влияет на цитокиновый профиль, миграцию лейкоцитов, активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов.

Гемопексин – это белок плазмы крови, обладающий наибольшей способностью связывать гем и широко участвующий в модуляции различных физиологических и патологических процессов. Основная его физиологическая функция заключается в связывании и транспортировке свободного токсичного гема. Недавние исследования показали, что гемопексин выполняет функции антиоксиданта, антиапоптотического агента и модулятора иммунитета, а также регулирует механизмы органической защиты, направленные на уничтожение повреждающего фактора и восстановление поврежденной ткани [39]. Кроме того, данный белок участвует в регуляции дифференцировки клеток и восстановлении внеклеточного матрикса. В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании защитных механизмов гемопексина. Установлено, что этот белок может служить позитивным молекулярным биомаркером при воспалительных и онкологических заболеваниях.

Альфа-2-макроглобулин – это внеклеточная макромолекула, известная прежде всего как ингибитор протеаз широкого спектра действия. Представляя собой оптимальный субстрат для эндопептидаз всех каталитических типов, альфа-2-макроглобулин заманивает активные протеазы в свою молекулярную ловушку и впоследствии «помечает» их комплекс для выведения. Помимо роли регулятора внеклеточного протеолиза, он выполняет и другие функции, такие как переключение протеолиза на мелкие субстраты, содействие миграции клеток и связывание цитокинов, факторов роста и поврежденных внеклеточных белков. Эти функции особенно важны в контексте функционирования иммунных клеток. К основным эффектам альфа-2-макроглобулина относится связывание и участие в обезвреживании медиаторов воспаления (интерлейкинов, простагландинов, лизосомальных ферментов и др.). Альфа-2-макроглобулин участвует в захвате и обезвреживании патологических иммунных комплексов и соединений, находящихся в крови, а также в модуляции иммунных и воспалительных реакций. Альфа-2-макроглобулин проявляет иммуносупрессивные свойства, а также защищает от действия внешних токсинов и патогенов [40].

В ветеринарной медицине имеются различные результаты исследований БОФ. Так, существуют данные, что уровень сывороточного амилоида А в синовиальной жидкости повышается у лошадей с септическим артритом [41]. Например, измерение концентрации СРБ помогает оценить эффективность подобранной антибиотикотерапии при бактериальной пневмонии у собак и может быть критерием для их отмены [42]. В одном из исследований установлено, что концентрация сывороточного амилоида А выше у кошек с подтвержденным диагнозом воспалительных заболеваний, таких как инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, пиометра и инфекционный перитонит, чем у здоровых кошек. Также у кошек с гипертиреозом были повышены уровни других острофазовых показателей (СРБ, альфа-1-кислого гликопротеина и гаптоглобина), что подтверждает наличие системного воспаления [43]. У кошек с воспалительными заболеваниями кишечника и мелкоклеточной лимфомой желудочно-кишечного тракта концентрация гаптоглобина в сыворотке крови была выше, чем у здоровых кошек. У кошек с онкологическими заболеваниями уровень альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови был значительно выше, чем у здоровых, но различий между типами опухолей (карцинома, саркома, круглоклеточные опухоли) обнаружено не было [44].

У коз с контагиозной плевропневмонией степень повышения уровня острофазовых белков, таких как СРБ, гаптоглобин и альфа-1-антитрипсин, была выше, что дает возможность использовать их в качестве диагностического маркера данного заболевания [45].

Основными БОФ, которые демонстрируют высокий ответ при большинстве изученных заболеваний и синдромов у свиней, являются СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид А. Результаты одного из исследований показывают, что СРБ может быть кандидатом на роль индикатора для назначения антибиотиков свиноматкам и оценки эффективности лечения [46].

У крупного рогатого скота сывороточный амилоид А может быть надежным биомаркером для диагностики клинического эндометрита и метрита, используемым для контроля лечения и оценки репродуктивной функции [47]. Имеются результаты исследования БОФ при инфекциях мочевыводящих путей, травматическом ретикулоперитоните и вирусных заболеваниях коров. Установлено значительное увеличение сывороточного амилоида А и гаптоглобина при всех указанных заболеваниях, повышение фибриногена при травматическом ретикулоперитоните, увеличение альфа-1-кислого гликопротеина при инфекциях мочевыводящих путей. При хромоте, обусловленной язвами подошвы, выявлено повышение уровня сывороточного амилоида А при нормальной концентрации гаптоглобина. Кроме того, у коров с межпальцевым ламинитом и хромотой, вызванными *Fusobacterium necrophorum*, в сыворотке крови установлен количественно более высокий уровень гаптоглобина и сывороточного амилоида А по сравнению с животными, у которых хромота не была связана с поражением *F. necrophorum* [48].

Среди БОФ особое внимание при воспалении молочной железы у крупного рогатого скота следует обращать на СРБ, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, альфа-1-кислый гликопротеин и липополисахарид-

связывающий белок, их концентрация будет увеличиваться с тяжестью течения инфекции, воспаления или травмы молочной железы. БОФ в первую очередь важны для диагностики скрытого мастита у животных, концентрация их будет выше в сыворотке крови в ответ на воздействие воспалительных цитокинов.

При субклиническом мастите наблюдается значительное повышение уровня сывороточного альбумина А, молочного альбумина А, гаптоглобина, фибриногена, а также снижение уровня альбумина по сравнению со здоровыми коровами [49, 50]. Кроме того, при поражении большего количества долей вымени установлен более высокий уровень молочного амилоида А и гаптоглобина. При клиническом мастите как в молоке, так и в сыворотке крови все исследованные БОФ были значительно выше нормы. Чувствительность метода диагностики мастита при использовании в качестве биомаркеров указанных БОФ составила от 79 до 93%, а специфичность – от 80 до 100%. При мастите острофазовый иммунный ответ зависит от этиологии, при этом грамотрицательные бактерии вызывают более выраженную реакцию, чем грамположительные [51].

Мастит, вызванный грамотрицательными бактериями, известен своими тяжелыми клиническими признаками и характеризуется повреждением тканей, что стимулирует активацию СРБ. В соответствии с проведенным F. C. Thomas et al. исследованием [52], повышение концентрации СРБ наблюдали в образцах молока от коров с маститом, обусловленным *Escherichia coli*. Инфекции молочной железы, вызванные микроорганизмами *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., приводили к умеренному повышению концентрации СРБ в молоке. Авторы также сообщали о высокой концентрации СРБ в образцах молока, инфицированных *Streptococcus uberis* или *Streptococcus dysgalactiae*. Уровень СРБ в молоке при мастите, ассоциированном с *Mycoplasma* spp., недостаточно описан в литературе. Данные, представленные учеными [51], показывают, что патогены демонстрируют умеренную способность стимулировать выработку СРБ, что может указывать на отсутствие тяжелой воспалительной реакции при мастите, вызванном *Mycoplasma* spp. При заражении молочной железы *Coagulase-Negative Staphylococci* или *Enterococcus* spp. концентрация СРБ была ниже, чем при инфицировании *Mycoplasma*.

Сывороточный амилоид А вырабатывается вне печени здоровыми эпителиальными клетками молочной железы и при ее воспалении. Данный БОФ является наиболее изученным белком в качестве биомаркера субклинического мастита при исследовании молока жвачных животных, особенно молочных коров. Преимущественно сывороточный амилоид А исследуется методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов. В долях вымени коров с клиническим маститом наблюдается повышенный уровень молочного амилоида А, при этом его уровень выше при тяжелой форме течения заболевания по сравнению с легкой [53]. Его содержание в сыворотке и молоке коров с субклиническим маститом было, соответственно, в 3 и 100 раз выше, чем у здоровых животных [54]. Также показано, что самая высокая концентрация амилоида А была в молоке коров с маститом, вызванным *S. agalactiae* и *S. uberis* (3882,50 и 2587,75 нг/мл соответственно), в то время как самый низкий уровень выявлен в молоке коров с маститом,

инфицированных *S. dysgalactiae* (812,00 нг/мл) [50]. Установлено, что средняя концентрация уровня амилоида А в молоке более чем в 10 раз выше при мастите, вызванном кишечной палочкой, чем при мастите, обусловленном другими патогенами [52]. Имеются публикации, которые демонстрируют, что у коров с маститом, вызванным *Streptococcus* spp., было самое высокое содержание сывороточного амилоида А в молоке [55]. Концентрация сывороточного амилоида А была ниже при инфицировании вымени *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus* spp., чем при заражении *Streptococcus* spp., и выше, чем при инфицировании *Mycoplasma* spp. и *S. aureus* [56].

Гаптоглобин, обнаруживаемый в молоке, обычно секретируется проницаемыми клетками сосудов молочной железы. Доказано, что его концентрация в молоке увеличивается при воздействии эндотоксина при мастите. Имеются данные, что уровень гаптоглобина повышается в молоке через 3 ч, а в крови – через 9 ч после воспаления, что указывает на быструю и специфическую выработку этого биомаркера молочной железой. Между тем наблюдали значительные различия в средней концентрации гаптоглобина при клиническом и субклиническом мастите. Установлено, что у коров, инфицированных микроорганизмами, ассоциированными с окружающей средой (например, *E. coli*, *K. pneumoniae* или *Streptococcus* spp.), уровень гаптоглобина выше, чем у животных, инфицированных другими патогенами [57]. При воспалении вымени, вызванном *Mycoplasma* spp. или *S. aureus*, содержание гаптоглобина в молоке повышается умеренно. Примерно в трети исследуемых образцов уровень данного БОФ был ниже предела обнаружения, что потенциально снижает его ценность как биомаркера мастита [51]. Напротив, исследования, проведенные другими учеными, показывают, что профили гаптоглобина, сывороточного амилоида, альфа-1-кислого гликопротеина продемонстрировали значительную корреляцию, указывая на возможность использования данных БОФ в качестве диагностических маркеров мастита крупного рогатого скота [58].

В долях вымени коров с клиническим маститом наблюдали повышенный уровень сывороточного амилоида А и гаптоглобина по сравнению с долями вымени здоровых коров. Содержание молочного амилоида А было выше при тяжелом клиническом мастите по сравнению с легкой формой. В отличие от клинического мастита, на уровень кателицидина и гаптоглобина при субклиническом мастите существенно влияли виды выявленных микроорганизмов и степень бактериологической обсемененности. Измерение уровня кателицидина, сывороточного амилоида А и гаптоглобина в молоке является надежным методом выявления коров с субклиническим или клиническим маститом.

В одном из исследований концентрация гаптоглобина, фибриногена, амилоида А, церулоплазмينا, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 у коров с маститом была статистически выше и может использоваться в качестве раннего индикатора мастита [59].

Имеются данные, что диагностическая ценность сывороточного альфа-1-кислого гликопротеина в дифференциации здоровых коров от животных с маститом была обусловлена за счет 62%-й чувствительности и 91%-й специфичности [60]. В другом исследовании было доказано, что альфа-1-кислый гликопротеин вырабатывается аль-

веолярными клетками молочной железы, но основная его часть в молоке выделяется лейкоцитами. Те же авторы сообщили, что при инфекции молочной железы концентрация альфа-1-кислого гликопротеина резко возрастает. Уровень альфа-1-кислого гликопротеина в молоке коров с субклиническим маститом, вызванным кишечной палочкой, стрептококком или стафилококком, был выше, чем у животных без мастита, при этом значение БОФ не различалось в зависимости от возбудителя [61]. В другом исследовании были выявлены значительные различия в концентрации орозомикуида в молоке коров с маститом, вызванным разными патогенами. Было установлено, что реакция в вымени у коров, подвергшихся воздействию липополисахаридов при заражении микроорганизмами *E. coli* или *S. aureus*, приводит к повышению содержания альфа-1-кислого гликопротеина [62]. Данных о концентрации альфа-1-кислого гликопротеина при мастите, вызванном *Mycoplasma* spp., достаточно мало, но результаты показывают, что данный патоген способен вызывать умеренное повышение уровня альфа-1-кислого гликопротеина [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные показывают актуальность дальнейшего изучения БОФ в диагностике воспалительных заболеваний, в особенности у сельскохозяйственных животных. Полученный массив научных результатов позволит выявить БОФ, которые можно использовать в качестве диагностических маркеров при конкретных заболеваниях. Например, у лошадей с септическим артритом биомаркером является повышение уровня сывороточного амилоида А. Концентрация СРБ повышается у кошек и собак с пневмонией и воспалительными заболеваниями, связанными с инфекциями верхних дыхательных путей. Изменение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови у кошек является маркером воспалительных заболеваний кишечника и мелкоклеточной лимфомы желудочно-кишечного тракта. В качестве диагностического маркера контагиозной плевропневмонии у коз оценивается уровень СРБ, гаптоглобина и альфа-1-антитрипсина. У свиней основными БОФ, которые демонстрируют высокий ответ при большинстве изученных бактериальных заболеваний, являются СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид А. У коров при эндометрите и метрите могут повышаться такие БОФ, как альфа-1-антитрипсин, альфа-2-макроглобулин, сывороточный амилоид А. При инфекциях мочевыводящих путей значительное увеличение наблюдается в концентрации сывороточного амилоида А, гаптоглобина, альфа-1-кислого гликопротеина. При травматическом ретикулитоперитоните повышение регистрируется в концентрации сывороточного амилоида А, гаптоглобина и фибриногена. При мастите у коров диагностическим маркером могут выступать такие БОФ, как сывороточный амилоид А, гаптоглобин, альфа-1-кислый гликопротеин и липополисахарид-связывающий белок, концентрация которых будет увеличиваться.

Также возможность исследования БОФ может позволить сократить применение антибиотиков, поскольку идентификация острофазовых белков помогает отделить бактериальные причины заболевания от неинфекционных, спрогнозировать исход болезни и эффективность лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Mantovani A, Garlanda C. Humoral innate immunity and acute-phase proteins. *New England Journal of Medicine*. 2023; 388 (5): 439–452. <https://doi.org/10.1056/nejmra2206346>
- Holmskov U, Thiel S, Jensenius J. C. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annual Review of Immunology*. 2003; 21: 547–578. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.140954>
- Serrano I, Luque A, Aran J. M. Exploring the immunomodulatory moonlighting activities of acute phase proteins for tolerogenic dendritic cell generation. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9:892. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00892>
- Nathan C. Nonresolving inflammation redux. *Immunity*. 2022; 55 (4): 592–605. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.03.016>
- Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses. *Science*. 2021; 374 (6571): 1070–1075. <https://doi.org/10.1126/science.abi5200>
- Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*. 1999; 340 (6): 448–454. <https://doi.org/10.1056/nejm199902113400607>
- Alves A. E., Dantas Mota F. C., Stedile Fujimoto T. A., Rocha Sousa W. M., Di Filippo P. A. Acute phase protein response and their clinical application in veterinary medicine. *Veterinária Notícias*. 2020; 26 (1): 82–111. <https://doi.org/10.14393/VTN-v26n1-2020-53216>
- Jain S., Gautam V., Naseem S. Acute-phase proteins: as diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Biomedical Sciences*. 2011; 3 (1): 118–127. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76489>
- Ward E. S., Gelinas D., Dreesen E., Van Santbergen J., Andersen J. T., Silvestri N. J., et al. Clinical significance of serum albumin and implications of FcRn inhibitor treatment in IgG-mediated autoimmune disorders. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13:892534. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.892534>
- Каргальцева Н. М., Кочеровец В. И., Миронов А. Ю., Борисова О. Ю., Бурбелло А. Т. Маркёры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (7): 435–442. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442>
- Kargal'tseva N. M., Kotcherovets V. I., Mironov A. Yu., Borisova O. Yu., Burbello A. T. Inflammation markers and bloodstream infection (review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (7): 435–442. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442> (in Russ.)
- Janciauskiene S., Welte T., Mahadeva R. Acute Phase Proteins: Structure and Function Relationship. In: *Acute Phase Proteins – Regulation and Functions of Acute Phase Proteins*. Ed. by F. Veas. 2011; Chapter 2: 25–60. <https://doi.org/doi:10.5772/18121>
- Ali A. A., Darwish W. S. Acute phase proteins patterns as biomarkers in bacterial infection: recent insights. *Open Veterinary Journal*. 2024; 14 (10): 2539–2550. <https://doi.org/10.5455/ovj.2024.v14.i10.4>
- Сидорова К. А., Драгич О. А., Роткин А. Т. Терапевтические мероприятия при маститах коров. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2022; (3): 227–230. <https://elibrary.ru/ihxxhu>
- Sidorova C. A., Dragich O. A., Rotkin A. T. Therapeutic measures for mastitis in cows. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2022; (3): 227–230. <https://elibrary.ru/ihxxhu> (in Russ.)
- Войченко Л. Г., Сысоенко В. В., Кубрак Я. А., Гнидина Ю. С., Кустов В. В. Диагностика и распространение мастита у коров. *Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания*. 2025; (3): 160–164. <https://doi.org/10.24412/2311-6447-2025-3-160-164>
- Voitenko L. G., Sysoenko V. V., Kubrak Ya. A., Gnidina Yu. S., Kustov V. V. Diagnosis and spread of mastitis in cows. *Technologies for the Food and Processing Industry of AIC – Healthy Food*. 2025; (3): 160–164. <https://doi.org/10.24412/2311-6447-2025-3-160-164> (in Russ.)
- Соколова О. В., Зубарева В. Д., Безбородова Н. А., Бытов М. В., Шкуратова И. А. Гены антибиотикорезистентности, патогенности и вирулентности *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, выделенных из репродуктивного тракта и молочной железы коров (*Bos taurus*) при воспалении. *Сельскохозяйственная биология*. 2024; 59 (6): 1221–1236. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2024.6.1221rus>
- Sokolova O. V., Zubareva V. D., Bezborodova N. A., Bytov M. V., Shkuratova I. A. Antibiotic resistance, pathogenicity and virulence genes of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, isolated from the reproductive tract and mammary gland of cattle (*Bos taurus*) during inflammation. *Agricultural Biology*. 2024; 59 (6): 1221–1236. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2024.6.1221eng>
- Giagu A., Penati M., Traini S., Dore S., Addis M. F. Milk proteins as mastitis markers in dairy ruminants – a systematic review. *Veterinary Research Communications*. 2022; 46 (2): 329–351. <https://doi.org/10.1007/s11259-022-09901-y>
- Tricco A. C., Lillie E., Zarin W., O'Brien K. K., Colquhoun H., Levac D., et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018; 169 (7): 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Megha K. B., Joseph X., Akhil V., Mohanan P. V. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine*. 2021; 91:153712. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712>
- Crispe I. N. Hepatocytes as immunological agents. *The Journal of Immunology*. 2016; 196 (1): 17–21. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501668>
- Janciauskiene S., Wrenger S., Welte T. Immunoregulatory Properties of Acute Phase Proteins – Specific Focus on α 1-Antitrypsin. In: *Acute Phase Proteins*. Ed. by S. Janciauskiene. 2013; Chapter 1: 2–29. <https://doi.org/10.5772/56393>
- Knight M. I., Chambers P. J. Problems associated with determining protein concentration: a comparison of techniques for protein estimations. *Molecular Biotechnology*. 2003; 23 (1): 19–28. <https://doi.org/10.1385/mb:23:1:19>
- Kushner I. C-reactive protein – my perspective on its first half century, 1930–1982. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14:1150103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150103>
- Filep J. G. Targeting conformational changes in C-reactive protein to inhibit pro-inflammatory actions. *EMBO Molecular Medicine*. 2023; 15 (1):e17003. <https://doi.org/10.15252/emmm.202217003>
- Rizo-Téllez S. A., Sekheri M., Filep J. G. C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2023; 26:14:1237729. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1237729>
- Zhou H.-H., Tang Y.-L., Xu T.-H., Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15:1425168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1425168>
- Cheng S., Duan D., Cui H., Lian Y., Jiang F., Chen Q., et al. Serum amyloid A: multifaceted roles in inflammation and cellular interactions. *Immunologic Research*. 2025; 73 (1):148. <https://doi.org/10.1007/s12026-025-09704-8>
- Ruiz M. Into the labyrinth of the lipocalin α 1-acid glycoprotein. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12:686251. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.686251>
- Cecilian F., Lecchi C. The immune functions of α 1 acid glycoprotein. *Current Protein & Peptide Science*. 2019; 20 (6): 505–524. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190405101138>
- Meng L., Song Z., Liu A., Dahmen U., Yang X., Fang H. Effects of Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in infections, inflammatory diseases, metabolic disorders and cancers. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:681810. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681810>
- Нарыжный С. Н., Легина О. К. Гептоглобин как биомаркер. *Биомедицинская химия*. 2021; 67 (2): 105–118. <https://doi.org/10.18097/PBMC20216702105>
- Naryzhny S. N., Legina O. K. Haptoglobin as a biomarker. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2021; 15 (3): 184–198. <https://doi.org/10.1134/S1990750821030069>
- Nazifi S., Saeb M., Ghasemian O., Esmailnezhad Z. Evaluation of serum haptoglobin in clinically healthy Iranian camels (*Camelus dromedarius*). *Comparative Clinical Pathology*. 2006; 15 (3): 195–197. <https://doi.org/10.1007/s00580-006-0640-4>
- Ohradanova-Repic A., Praženicová R., Gebetsberger L., Moskalets T., Skrabana R., Cehlar O., et al. Time to kill and time to heal: the multifaceted role of Lactoferrin and Lactoferricin in host defense. *Pharmaceutics*. 2023; 15 (4):1056. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041056>
- Rascón-Cruz Q., Siqueiros-Cendón T. S., Sianez-Estrada L. I., Villaseñor-Rivera C. M., Ángel-Lerma L. E., Olivas-Espino J. A., et al. Antioxidant potential of lactoferrin and its protective effect on health: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 26 (1):125. <https://doi.org/10.3390/ijms26010125>
- Fijałkowski P., Pomastowski P., van Eldik R., Rafińska K. Multifunctional role of Lactoferrin in metal ion interactions and biomedical applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025; 321 (4):146531. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146531>
- Rosa L., Ianiro G., Cutone A. Special issue "New insights into Lactoferrin". *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26 (20):9891. <https://doi.org/10.3390/ijms26209891>
- Ameen I. A., Hussein H. S., Hasan E. K. The clinical applications of ferritin. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2022; 12 (1): 137–147. <https://doi.org/10.30574/wjbpshs.2022.12.1.0143>
- Wang T., Shuai P., Wang Q., Guo C., Huang S., Li Y., et al. α -1 Antitrypsin is a potential target of inflammation and immunomodulation (review). *Molecular Medicine Reports*. 2025; 31 (4):107. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13472>
- Jin Y., Wang W., Wang Q., Zhang Y., Zahid K. R., Raza U., Gong Y. Alpha-1-antichymotrypsin as a novel biomarker for diagnosis, prognosis, and therapy prediction in human diseases. *Cancer Cell International*. 2022; 22 (1):156. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02572-4>
- Yin X., Li X., Chen N., Mu L., Wu H., Yang Y., et al. Hemopexin as an acute phase protein regulates the inflammatory response against bacterial infection of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021; 187: 166–178. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.07.109>
- Vandooren J., Itoh Y. Alpha-2-macroglobulin in inflammation, immunity and infections. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:803244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803244>
- Koziy R. V., Katselis G. S., Yoshimura S., Simko E., Bracamonte J. L. Temporal kinetics of serum amyloid A (SAA) concentration and identification of SAA isoforms in blood and synovial fluid of horses with experimentally induced septic arthritis, non-septic synovitis, and systemic inflammation. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2025; 37 (1): 42–54. <https://doi.org/10.1177/10406387241299873>
- Vitonen S. J., Lappalainen A. K., Christensen M. B., Sankari S., Rajamäki M. M. The utility of acute-phase proteins in the assessment of treatment response in dogs with bacterial pneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017; 31 (1): 124–133. <https://doi.org/10.1111/jvim.14631>
- Rossi G. Acute phase proteins in cats: diagnostic and prognostic role, future directions, and analytical challenges. *Veterinary Clinical Pathology*. 2023; 52 (Suppl. 1): 37–49. <https://doi.org/10.1111/vcp.13238>
- Love E. K., Leibman N. F., Ringold R., Lamb K. Serum haptoglobin concentrations in feline inflammatory bowel disease and small-cell

- alimentary lymphoma: a potential biomarker for feline chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2021; 23 (10): 959–964. <https://doi.org/10.1177/1098612x21991448>
45. El-Deeb W., Fayed M., Elshahy I., Salem M., Alhaider A., Kandeel M. Investigation of acute-phase proteins and cytokines response in goats with contagious caprine pleuropneumonia with special reference to their diagnostic accuracy. *PeerJ*. 2020; 8:e10394. <https://doi.org/10.7717/peerj.10394>
46. Jakobsen N., Weber N. R., Larsen I., Pedersen K. S. Diagnostic utility of acute phase proteins and their ability to guide antibiotic usage in pigs, horses, and cattle: a mapping review. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2024; 66 (1):45. <https://doi.org/10.1186/s13028-024-00766-6>
47. Kaya S., Merhan O., Kacar C., Colak A., Bozukluhan K. Determination of ceruloplasmin, some other acute phase proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis. *Veterinary World*. 2016; 9 (10): 1056–1062. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.1056-1062>
48. Pirkkalainen H., Talvio I., Kujala-Wirth M., Soveri T., Orro T. Acute phase response of sole ulcer, white line disease and digital dermatitis in dairy cows. *Veterinary and Animal Science*. 2022; 17:100253. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2022.100253>
49. Kumar P., Sheikh A. A., Parkunan T., Dar M. R., Priyadarshini L., Preedaa M. G., et al. Acute phase proteins: how they portray mastitis – a review. *Agricultural Reviews*. 2015; 36 (4): 327–332. <https://doi.org/10.18805/ag.v36i4.6692>
50. Hussein H. A., El-Razik K. A., Gomaa A. M., Elbayoumy M. K., Abdelrahman K. A., Hosein H. I. Milk amyloid A as a biomarker for diagnosis of subclinical mastitis in cattle. *Veterinary World*. 2018; 11 (1): 34–41. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.34-41>
51. Dalanezi F. M., Schmidt E. M. S., Joaquim S. F., Guimarães F. F., Guerra S. T., Lopes B. C., et al. Concentrations of acute-phase proteins in milk from cows with clinical mastitis caused by different pathogens. *Pathogens*. 2020; 9 (9):706. <https://doi.org/10.3390/pathogens9090706>
52. Thomas F. C., Geraghty T., Simões P. B. A., Mshelbwala F. M., Haining H., Eckersall P. D. A pilot study of acute phase proteins as indicators of bovine mastitis caused by different pathogens. *Research in Veterinary Science*. 2018; 119: 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.06.015>
53. Wollowski L., Heuwieser W., Kossatz A., Addis M. F., Puggioni G. M. G., Meriaux L., Bertulat S. The value of the biomarkers cathelicidin, milk amyloid A, and haptoglobin to diagnose and classify clinical and subclinical mastitis. *Journal of Dairy Science*. 2021; 104 (2): 2106–2122. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18539>
54. Kovačević-Filipović M., Ilić V., Vujčić Z., Dojnov B., Stevanov-Pavlović M., Mijačević Z., Božić T. Serum amyloid A isoforms in serum and milk from cows with *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2012; 145 (1–2): 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.10.015>
55. Bochniarz M., Szczubiał M., Brodzki P., Krakowski L., Dąbrowski R. Serum amyloid A as a marker of cow's mastitis caused by *Streptococcus* sp. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2020; 72:101498. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101498>
56. Pyörälä S., Hovinen M., Simojoki H., Fitzpatrick J., Eckersall P. D., Orro T. Acute phase proteins in milk in naturally acquired bovine mastitis caused by different pathogens. *Veterinary Record*. 2011; 168 (20):535. <https://doi.org/10.1136/vr.d1120>
57. Sadat A., Farag A. M. M., Elhanafi D., Awad A., Elmahallawy E. K., Alsowayeh N., et al. Immunological and oxidative biomarkers in bovine serum from healthy, clinical, and sub-clinical mastitis caused by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* infection. *Animals*. 2023; 13 (5):892. <https://doi.org/10.3390/ani13050892>
58. Eckersall P. D., Young F. J., McComb C., Hogarth C. J., Safi S., Weber A., et al. Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Record*. 2001; 148 (2): 35–41. <https://doi.org/10.1136/vr.148.2.35>
59. Tóthová C., Nagy O., Kováč G. The Use of Acute Phase Proteins as Biomarkers of Diseases in Cattle and Swine. In: *Acute Phase Proteins*. Ed. by S. Janciauskiene. 2013; Chapter 5: 103–138. <https://doi.org/10.5772/55857>
60. Cecilian F., Pocacqua V., Lecchi C., Fortin R., Rebutti R., Avallone G., et al. Differential expression and secretion of α_2 -acid glycoprotein in bovine milk. *Journal of Dairy Research*. 2007; 74 (3): 374–380. <https://doi.org/10.1017/S0022029907002646>
61. Guha A., Guha R., Gera S. Comparison of α_1 -antitrypsin, α_1 -acid glycoprotein, fibrinogen and NOx as indicator of subclinical mastitis in riverine buffalo (*Bubalus bubalis*). *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 2013; 26 (6): 788–794. <https://doi.org/10.5713/ajas.2012.12261>
62. Jiang L., Sørensen P., Røntved C., Vels L., Ingvarsten K. L. Gene expression profiling of liver from dairy cows treated intra-mammary with lipopolysaccharide. *BMC Genomics*. 2008; 9:443. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-443>
63. Hisaeda K., Arima H., Sonobe T., Nasu M., Hagiwara K., Kirisawa R., et al. Changes in acute-phase proteins and cytokines in serum and milk whey from dairy cows with naturally occurring peracute mastitis caused by *Klebsiella pneumoniae* and the relationship to clinical outcome. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2011; 73 (11): 1399–1404. <https://doi.org/10.1292/jvms.10-0403>

Поступила в редакцию / Received 30.03.2026

Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2026

Принята к публикации / Accepted 18.05.2026

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Исакова Мария Николаевна, канд. вет. наук, старший научный сотрудник отдела репродуктивной биологии и неонатологии ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7130-5627>, tmarya105@yandex.ru

Maria N. Isakova, Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Department of Reproductive Biology and Neonatology, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7130-5627>, tmarya105@yandex.ru

Кузнецова Евгения Оганесовна, старший специалист отдела репродуктивной биологии и неонатологии, ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0009-0005-6275-3379>, Kuzjene@gmail.com

Evgeniya O. Kuznetsova, Senior Specialist, Department of Reproductive Biology and Neonatology, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-6275-3379>, Kuzjene@gmail.com

Оберюхтин Денис Андреевич, младший научный сотрудник отдела репродуктивной биологии и неонатологии ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-1497-5740>, oberuhtindenis@gmail.com

Denis A. Oberyukhtin, Junior Researcher, Department of Reproductive Biology and Neonatology, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-1497-5740>, oberuhtindenis@gmail.com

Вклад авторов: Исакова М. Н. – концепция обзора, проведение поисково-аналитической работы, подготовка текста статьи; Кузнецова Е. О. – проведение поисково-аналитической работы, подготовка текста статьи, редактирование статьи; Оберюхтин Д. А. – проведение поисково-аналитической работы, подготовка текста статьи, редактирование статьи.

Contribution of the authors: Isakova M. N. – conceptualization of the review, literature search and analysis, manuscript preparation; Kuznetsova E. O. – literature search and analysis, manuscript preparation, paper editing; Oberyukhtin D. A. – literature search and analysis, manuscript preparation, paper editing.