

ПРЕОБРАЖАЯ ЗДОРОВЬЕ СЕРДЦА:

Новое диетическое решение для собак с ранней стадией миксоматозной дегенерацией митрального клапана



Сердечные заболевания являются одними из наиболее распространенных заболеваний собак, поражающие каждую десятую собаку-пациента, наблюдаемую в практике первичной ветеринарной помощи.¹ Наиболее частой причиной приобретенного порока сердца у собак является миксоматозная дегенерация митрального клапана. (MMVD).

При таком состоянии сердца митральный клапан постепенно дегенерирует, что приводит к увеличению левого предсердия и желудочка снижению эффективности работы сердца и риску застойной сердечной недостаточности.

Хотя у большинства собак с MMVD не развивается и никогда не будет развиваться сердечная недостаточность, примерно у 30% из них развивается прогрессирующая болезнь сердца.²⁻⁴ Развитие болезни до состояния сердечной недостаточности связано с гораздо более неблагоприятным прогнозом и снижением качества жизни собак. Вмешательство, которое может эффективно замедлить прогрессирование MMVD, когда собаки находятся на ранней стадии сердечных заболеваний, может помочь этим собакам жить лучше, жить дольше.

СОДЕРЖАНИЕ

- 2** **Здоровое сердце нуждается в постоянном снабжении энергией**
- 2** Слабеющее сердце: энергетический кризис
- 3** Выводы из исследований с использованием «омик» технологий
- 4** **Миксоматозная дегенерация митрального клапана (MMVD, Mxomatous Mitral Valve Disease)**
- 4** Понимание MMVD
- 6** Развитие MMVD
- 8** **Прорывные исследования в питании собак с ранней стадией MMVD**
- 8** Идентификация специфических питательных веществ, обладающих свойствами защиты сердца
- 9** Исследование рационов питания показывает, что скармливание Смеси защиты сердца (CPB, Cardiac Protection Blend) замедляет развитие заболевания у собак с ранней стадией MMVD.
- 11** Метаболомика: объединяет клинические преимущества питательных веществ из CPB с изменениями на клеточном уровне.

ЗДОРОВОЕ СЕРДЦЕ НУЖДАЕТСЯ В ПОСТОЯННОМ СНАБЖЕНИИ ЭНЕРГИЕЙ

Сердце собаки может совершать до миллиарда сокращений в течение ее жизни.⁵ Поддержание работы сердца в постоянно изменяющихся условиях — в состоянии покоя, во время бега, при болезни и в здоровом состоянии — требует постоянного снабжения энергией в виде аденозинтрифосфата (АТФ).

Сердце не может накапливать энергию для дальнейшего использования. Если бы выработка АТФ внезапно прекратилась, сердце могло бы сокращаться, произведя только примерно 12 ударов.⁶

Для удовлетворения этих высоких энергетических потребностей каждый кардиомиоцит содержит тысячи митохондрий — клеточных фабрик по производству энергии.^{7,8}

Здоровое сердце взрослого млекопитающего обычно получает до 90% АТФ в результате окисления длинноцепочечных жирных кислот.^{6,9}

Однако митохондрии обладают метаболической гибкостью, позволяющей использовать различные энергетические субстраты для удовлетворения потребности в АТФ в зависимости от нагрузки на сердце, наличия источников энергии или алиментарного статуса животного.



Рисунок 1:

Длинноцепочечные жирные кислоты являются основным энергетическим субстратом у здорового взрослого млекопитающего. Остальная энергия поступает от окисления или гликолиза глюкозы и других источников энергии.^{6,9,10}

Слабеющее сердце: энергетический кризис

Заболевание сердца относится к сердечной патологии независимо от того, влияет ли оно на сердечную мышцу, клапаны или обмен веществ. Однако сердечная недостаточность относится к клиническим признакам, таким как накопление жидкости в легких или брюшной полости, которые возникают, когда сердце не в состоянии компенсировать изменения, связанные с болезнью сердца.

Болезнь сердца не всегда приводит к сердечной недостаточности. Прогноз зависит от заболевания, скорости его прогрессирования и общего состояния здоровья собаки.¹ Например, в одном ретроспективном исследовании, охватывавшем более 500 собак, у 70% собак с поражением митрального клапана сердечная недостаточность не развилась. Однако около 30% за несколько лет перешли в более тяжелую стадию сердечного заболевания: У 18% собак с MMVD развилась симптоматическая сердечная недостаточность в течение одного года, и около 11% бессимптомных собак умерли от сердечной недостаточности в течение 5 лет.²



Рисунок 2:

Митохондрии преобразуют химическую энергию, содержащуюся в жирных кислотах, глюкозе и других субстратах, в АТФ, питает сокращения сердца. Неспособность производить достаточное количество энергии приводит к механической недостаточности сердца. [По материалам Neubauer 2007]

При сердечной недостаточности критическим фактором является нарушение энергетического обмена.^{6,10,11} Краткий обзор того, как сердце удовлетворяет свои энергетические потребности, показывает, как питание может играть ключевую роль в лечении сердечных заболеваний.

В целом, энергетический метаболизм сердца включает три компонента¹⁰:

- использование специальных субстратов для получения энергии
- выработка АТФ путем окислительного фосфорилирования в митохондриях
- перенос АТФ в клетках сердечной мышцы (миофибриллах)

Исследования на животных и на людях показывают, что изменения могут происходить в любом — или во всех — трех компонентах сердечного энергетического метаболизма: утилизации субстрата, окислительном фосфорилировании или метаболизме АТФ.¹²

Если неблагоприятные воздействия на здоровье вызывают нарушение функции митохондрий, то выработка АТФ становится менее эффективной. С уменьшением количества энергии, необходимой для мышечных сокращений, сердце становится менее эффективным.



При функциональных нарушениях митохондрии также производят больше активных форм кислорода (АФК), что усиливает окислительный стресс и приводит к повреждению клеток. Это может привести к циклу постепенного снижения эффективности производства энергии.^{9,10,12-15}

Выводы из исследований с использованием «ОМИК» технологий

Исследования, проведенные как на людях, так и на животных, показали, что экспрессия генов и спектры метаболитов, связанные с энергетическим метаболизмом, значительно различаются между здоровыми и больными сердцами.¹⁶⁻²⁰

Ученые Purina применили технологии метаболомики и транскриптомики, чтобы лучше понять изменения на молекулярном уровне, которые происходят у собак с ранней стадией MMVD.¹⁸

Среди ключевых изменений, выявленных в этом «мульти-омик» исследовании, ученые обнаружили:

- Достоверное различие по 54 метаболитам в сыворотке крови здоровых и больных MMVD собаками
- Различалась экспрессия более 1000 транскриптов генов в митральном клапане и ткани левого желудочка.

Изменения, представленные изменениями метаболических путей, связанных с:

- энергетическим метаболизмом и биоэнергетикой
- окислительным стрессом
- медиаторами воспаления
- гомеостазом внеклеточного матрикса

Кроме того, экспрессия генов и уровни метаболитов для метаболизма глюкозы и анаэробного гликолиза были повышены, что указывает на то, что у собак с MMVD их сердца использовали менее эффективные пути выработки АТФ, которые обычно не используются здоровым сердцем.

Сходно с результатами исследований сердечной недостаточности человека,^{6,9,10} эти изменения предполагают, что сердечный метаболизм у собак с MMVD смещается в сторону ухода от использования длинноцепочечных жирных кислот в качестве основного субстрата для получения энергии. Процесс выработки энергии в целом становится менее эффективным.

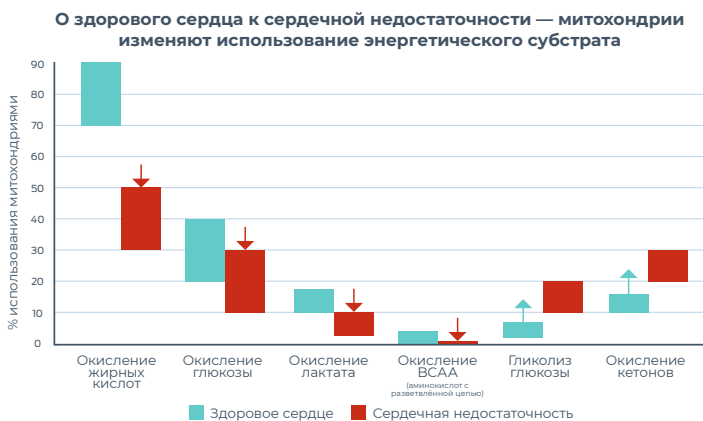


Рисунок 3:

Этот график показывает сдвиг в используемых митохондриями источниках энергии при сердечной недостаточности.

Такая измененная биоэнергетика дает представление о возможностях вмешательства в области питания. Исследования показывают, что питательные вещества, предоставляющие альтернативные источники энергии и воздействующие на другие обнаруженные при MMVD метаболические изменения, могут преобразить мероприятия по защите здоровья сердца.

МИКСОМАТОЗНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА (MMVD)

Понимание MMVD

Миксоматозная дегенерация митрального клапана является наиболее распространенным видом порока сердца у собак, на долю которого приходится примерно 75% приобретенных пороков сердца у собак.^{1,21-23} Наиболее высокая заболеваемость наблюдается у мелких и средних собак старшего возраста весом менее 20 килограммов.^{1,24}



*в Северной Америке

Породы небольших собак, такие как миниатюрные пудели, таксы, йоркширские терьеры и уиппеты, предрасположены к MMVD, и почти у 100% кавалеркинг-чарльз-спаниелей развивается это сердечное заболевание.^{25,26} У некоторых собак крупных пород, таких как немецкие овчарки и доберман-пинчеры, также может присутствовать это заболевание клапана.²

Митральный клапан обеспечивает односторонний кровоток из левого предсердия в левый желудочек.

При миксоматозной дегенерации по краям нормально тонкого и полупрозрачного клапана образуются узелки. По мере прогрессирования MMVD ткань клапана утолщается и больше не обеспечивает плотного закрытия при сокращении сердца. Это «протекающее» уплотнение позволяет крови вливаться обратно в левое предсердие.

С течением времени дегенерирующий клапан и усиливающаяся митральная регургитация приводят к увеличению левого предсердия, компенсаторному ремоделированию левого желудочка и сердечной недостаточности. Около 30% собак с MMVD также имеют недостаточность трехстворчатого клапана.²⁷

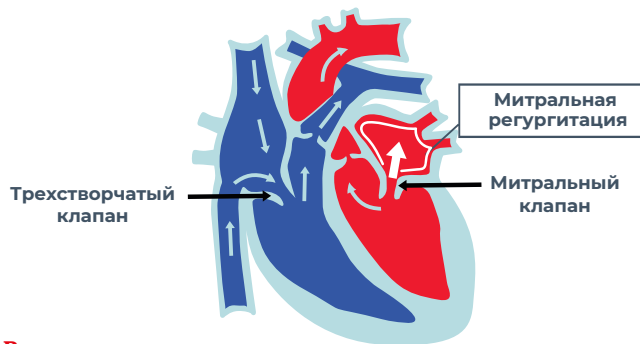


Рисунок 4:

При MMVD митральный клапан постепенно утолщается и становится менее эффективным в отношении поддержания одностороннего кровотока из левого предсердия в левый желудочек. Такая митральная регургитация приводит к ремоделированию сердца и, в конечном счете, к риску сердечной недостаточности.

На молекулярном уровне ключевым этапом в развитии MMVD является трансформация специфических клеток во внеклеточном матриксе клапана. Исследования показывают, что интерстициальные клетки клапана (VIC) превращаются в активные миофибробласты, нарушая гибкую структуру (и функцию) клапана.²⁸ Механизм этих изменений пока неизвестен, но серотонин (5-гидрокситриптамин или 5HT), по всей видимости, играет важную роль в патогенезе этого заболевания.

Более глубокое понимание того, как серотонин помогает запустить активацию VIC, может привести к успешному развитию методов лечения MMVD в будущем.^{29,30}

Список синонимических терминов для MMVD отражает массив изменений, которые происходят при этом заболевании.^{2,27}

- Митральный порок сердца (MVD, также МПС)
- Дегенеративный митральный порок сердца (DMVD)
- Хроническая недостаточность митрального клапана (CMVI)
- Заболевание атриовентрикулярного клапана (AVD)
- Хроническая болезнь клапанов (CVD)
- Атриовентрикулярная недостаточность клапанов (AVVI)
- Эндокардиоз
- Хронический вальвулярный эндокардит
- Фиброз клапана
- Мукоидная дегенерация

Диагностика субклинической стадии MMVD основана на прослушивании сердечных шумов и клинических проявлениях. У большинства собак болезнь сердца обнаруживается при прослушивании систолического шума слева над верхушкой сердца во время обычного обследования.^{1,31} Дальнейшая диагностика может включать рентгенографию грудной клетки для установления базового кардиовертебрального индекса (VHS), оценки размера сердца и оценки любых изменений в легких.

Рисунок 5:

Правосторонняя рентгенография грудной клетки собаки в стадии MMVD B2 по классификации ACVIM. Изображение любезно предоставлено: Rebecca Stepien, д-р вет. мед., магистр наук, дипломант ACVIM (кардиология), Висконсинский университет, США



Хотя недавние исследования показывают, что рентгенограммы могут подтвердить диагноз MMVD³², эхокардиограмма по-прежнему считается золотым стандартом для оценки структуры и функции сердца.

В соответствии с едиными рекомендациями Американского колледжа ветеринарной медицины внутренних болезней (ACVIM) собак с MMVD относят к одной из четырех классификационных стадий на основании клинических данных и результатов эхокардиографического обследования. Эта схема классификации стадий была разработана и обновлена группой ветеринаров-кардиологов для того, чтобы увязать серьезность морфологических изменений сердца и клинические признаки с соответствующими методами лечения для каждой стадии.^{1,24}

СХЕМА ACVIM ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ СТАДИЙ MMVD



Рисунок 6:

Единые рекомендации ACVIM по разделению собак с MMVD по стадиям были созданы на основе систем функциональной классификации сердечных заболеваний у людей и собак, включая системы, разработанные Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией (NYHA) и Международным советом по кардиологическому здоровью мелких животных (ISACHC).

По сравнению с собаками с ранней стадией MMVD, у собак с признаками застойной сердечной недостаточности (CHF, также ЗСН) период выживания намного более короткий.³²⁻³⁷

Сердечная недостаточность является третьей по частоте причиной смерти собак.³⁸

Как только у собаки возникает клиническая сердечная недостаточность, целью является борьба с клиническими признаками, задержка дальнейшего прогрессирования и поддержание качества жизни. Большинству собак назначается определенная комбинация медикаментозной терапии с мочегонными средствами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов альдостерона и/или положительными инотропами.^{1,24,39}

Назначения по диетическому питанию для собак с MMVD в настоящее время ориентированы на более поздние стадии заболевания, после возникновения сердечной недостаточности, и сосредоточены на контроле клинических признаков.



Рисунок 7: На этой диаграмме показаны текущие рекомендации ACVIM по питанию собак с MMVD.¹

Эти рекомендации включают:

- поддержание потребления белка и калорийности
- мониторинг уровня калия из-за потерь от действия мочегонных препаратов
- умеренное ограничение потребления натрия для уменьшения накопления жидкости

Хотя исследования на людях связывают высокое потребление соли с высоким кровяным давлением и, в свою очередь, отрицательным воздействием на здоровье сердца, исследования не показали, что натрий играет роль в возникновении сердечных заболеваний у собак. Следует избегать чрезмерного ограничения натрия, так как это стимулирует активацию альдостерона, что может иметь неблагоприятные последствия.⁴⁰ Умеренное ограничение натрия, однако, может помочь справиться с симптомами перегрузки жидкостью при сердечной недостаточности. (Снижение сердечного выброса при сердечной недостаточности стимулирует ренин-ангиотензиновую систему и приводит к увеличению задержки жидкости.)⁴¹⁻⁴⁴

Вкусовая привлекательность диеты также является важным фактором питания. Сердечная кахексия распространена у собак с CHF и связана со значительно более коротким периодом выживания.⁴⁵⁻⁴⁷ Омега-3 жирные кислоты также рекомендуются для снижения воспаления, что может быть важно при кахексии.^{45,48-51}

Все эти рекомендации направлены на снижение нагрузки на сердце при сердечной недостаточности и контроль клинических признаков.

Развитие MMVD

Скорость развития MMVD от одной стадии до другой является переменной и трудно прогнозируемой. Однако прогноз более благоприятен для собак на ранних стадиях MMVD, без признаков застойной сердечной недостаточности (CHF).^{1,34,52}

Многочисленные исследования описывают потенциальные биомаркеры для прогнозирования прогресса развития MMVD. Выявление прогностических факторов, которые могут быть легко получены путем анализа пробы крови, может оказать поддержку

ветеринарным врачам при ведении собак с MMVD и помочь информировать владельцев собак о вероятном исходе для их питомца.⁵³



Рисунок 8:

В соответствии с классификационной схемой ACVIM для собак с MMVD, у собак не проявляются клинические признаки до тех пор, пока у них не разовьется застойная сердечная недостаточность.

Два биомаркера с некоторым продемонстрированным значением для собак с MMVD: N-концевой натрийуретический пептид В-типа (NT-proBNP) и сердечный тропонин I (сTnI).

NT-proBNP является маркером напряжения стенки миокарда, вторичного по отношению к перегрузке по объему или давлению. Было показано, что этот натрийуретический пептид помогает отличать CHF от основных респираторных заболеваний.⁵⁴⁻⁵⁷ Исследования показывают, что NT-proBNP может также иметь прогностическое значение на ранней стадии MMVD.^{53,58,59}

Сердечные тропонины высвобождаются в кровоток после повреждения клеток сердечной мышцы. Они являются чувствительными и специфическими маркерами повреждения сердца от любой исходной причины. Исследования показывают, что у собак с умеренной и тяжелой стадиями MMVD аномально повышен уровень

сTnI в плазме крови, а концентрация сTnI находится в отрицательной связи с прогнозом. Однако этот маркер наиболее тесно связан со смертностью от всех причин, а не только со специфическими для сердечных заболеваний причинами.^{53,60-64}

С прогрессом развития MMVD связаны многие факторы, в том числе: возраст, пол, интенсивность сердечных шумов, степень пролапса клапана, тяжесть поражения клапана, степень регургитации митрального клапана, степень расширения левого предсердия, выраженность эксцентрической гипертрофии и разрыва сухожилий хорды.^{3,21,25,34,57,65}

Из этих факторов степень увеличения левого предсердия (LAE, также ГЛП), по-видимому, является наиболее постоянным индикатором прогрессирования.^{39,66,67}

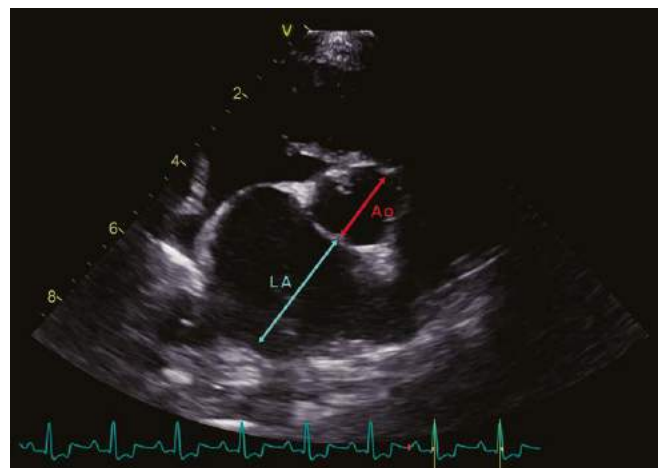


Рисунок 9:

Эхокардиографическое измерение диаметра левого предсердия (LA) и корня аорты (Ao) Изображение любезно предоставлено: Rebecca L. Stepien, д-р вет. мед., магистр наук, дипломант ACVIM (кардиология), Висконсинский университет, США

LAE оценивается по соотношению диаметра левого предсердия к диаметру корня аорты (LA/Ao), измеренному с помощью эхокардиографии.

Если болезнь прогрессирует, продолжительность и качество жизни собаки снижаются. Таким образом, цель состоит в том, чтобы замедлить или предотвратить прогрессирование развития MMVD.

Владельцы собак с сердечной недостаточностью оценивают качество жизни выше, чем ее продолжительность.⁶⁸

ПРОРЫВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПИТАНИИ СОБАК С РАННЕЙ СТАДИЕЙ MMVD

Хотя исследования показали полезность многих питательных веществ для здоровья сердца, питание часто упускается из виду при лечении сердечных заболеваний. С целью замедления прогрессирования заболевания у собак с ранней стадией MMVD — до того, как у собак проявятся признаки ЗСН — ученые Purina разработали смесь питательных веществ, которые могли бы устранить ключевые метаболические изменения, ранее выявленные ими у собак с MMVD.

Идентификация специфических питательных веществ, приносящих пользу для защиты сердца

Основываясь на результатах предыдущих «омикс»-исследований, ученые Purina разработали **смесь питательных веществ для защиты сердца (СРВ), которая включает среднецепочечные триглицериды (МСТ) в качестве альтернативного источника энергии, омега-3 компоненты, которые помогают уменьшить воспаление, витамин Е и другие антиоксиданты, а также ключевые аминокислоты и минералы, важные для здоровья и функционирования сердца.**

Полезные питательные вещества для здоровья сердца



Длинноцепочечные жирные кислоты являются основным субстратом, используемым митохондриями здорового сердца для выработки энергии. При болезнях сердца энергетический обмен становится менее эффективным, особенно в отношении длинноцепочечных жирных кислот.^{9,10,69}



МСТ легко гидролизуются до среднецепочечных жирных кислот (МСФА), которые обеспечивают более доступный субстрат для выработки энергии клеткой.

С более короткой углеродной цепью, МСФА обеспечивают более доступный источник энергии поскольку они не требуют мембранных переносчиков для поступления в клетки и митохондрии.^{70,71} В отличие от этого, длинноцепочечные жирные кислоты нуждаются в карнитиновых кофакторах для транспортировки в митохондрии.⁷²

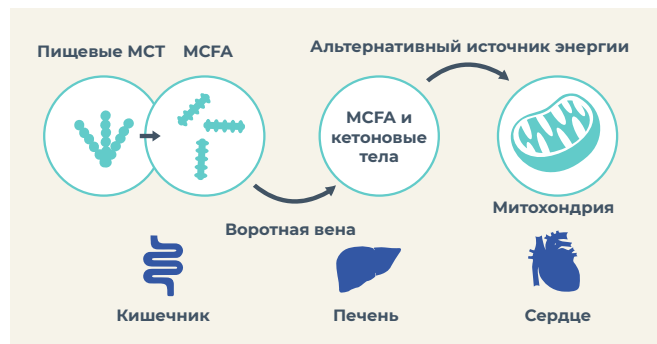


Рисунок 10:

Пищевые среднецепочечные триглицериды (МСТ) могут служить альтернативным источником энергии для митохондрий сердца. МСТ метаболизируются в МСФА, которые не нуждаются в мембранных переносчиках для попадания внутрь митохондрий для выработки АТФ.

Исследования также показывают, что МСТ снижают митохондриальные и цитоплазматические АФК и могут оказывать благоприятное влияние на прогрессирование сердечного заболевания.^{70,73,74}



Длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты, в особенности эйкозапентаеновая кислота (ЕРА), продемонстрировали многочисленные полезные для сердца свойства.

Исследования показывают, что омега-3 компоненты рыбьего жира помогают снижать уровень воспалительных медиаторов и окислительный стресс, стабилизировать сердечную аритмию у собак, снижать артериальное давление и уменьшать ремоделирование сердца.^{49, 75-80}

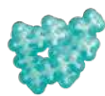


Таурин является самой распространенной аминокислотой в тканях сердца. Хотя он и не является важным питательным веществом для собак, исследования показали, что таурин играет ключевую роль в поддержании сократимости и гомеостаза сердечной

мышцы.⁸¹⁻⁸³ Исследования также связали его недостаток с развитием сердечных заболеваний.⁸¹

Низкий уровень таурина был связан со снижением чувствительности сердечной мышцы к кальцию и утратой миофибрилл.⁸³⁻⁸⁵ Хотя точный механизм развития кардиомиопатии при дефиците таурина до сих пор неизвестен, сообщалось о таурин-чувствительных заболеваниях сердца у таких пород, как американский кокер-спаниель, золотистый ретривер, доберман-пинчер и ньюфаундленд.⁸¹

Лизин и метионин являются предшественниками аминокислот для биосинтеза карнитина, пептида, который помогает транспортировать LCFA-кислоты в митохондрии.^{86, 87}



Витамин Е является хорошо зарекомендовавшим себя антиоксидантом, обладает противовоспалительными свойствами, а также может влиять на экспрессию генов таким образом, чтобы помочь предотвратить сердечные заболевания.^{86,88,89}

Как антиоксидант, витамин Е поглощает свободные радикалы, либо предотвращая их образование, либо удаляя их до того, как они могут нанести вред.

Хотя свободные радикалы являются следствием нормального клеточного метаболизма, но если эти АФК не удаляются надлежащим образом, то возникает окислительный стресс. Усиление окислительного стресса приводит к повреждению клеточных мембран, повреждению ДНК и денатурации белков.

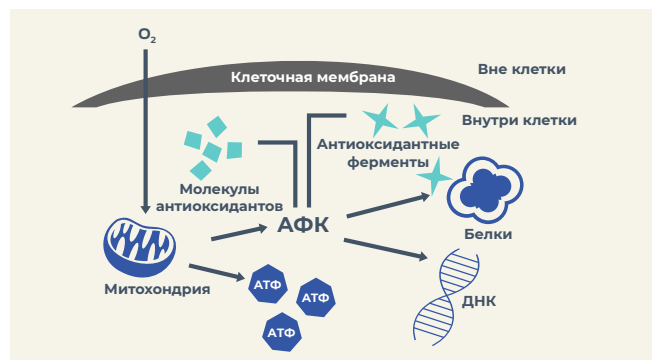


Рисунок 11:

Антиоксиданты могут уменьшить воздействие активных форм кислорода (АФК) и предотвратить повреждение клеточных мембран, клеточных мембран или ДНК.

Исследования показывают, что антиоксиданты могут иметь еще более важное значение при заболеваниях сердца, поскольку уровень АФК повышается в условиях митохондриальной дисфункции — ключевого признака сердечной недостаточности.⁹⁰⁻⁹³

Одно недавнее исследование показало, что активность супероксиддисмутазы, распространенного поглотителя свободных радикалов, постепенно снижается у собак с запущенными стадиями заболевания митрального клапана.⁹⁴



Магний является минералом, который, как было доказано, играет множественную роль в поддержании здорового функционирования сердца. В клетках сердца он соединяется с АТФ, чтобы доставить этот молекулярный источник энергии за пределы митохондрий. Среди прочего, магний оказывает антиаритмическое действие и действует как антиоксидант. У людей недостаточный уровень магния коррелирует с сердечной недостаточностью и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.⁹⁵⁻⁹⁸

Диетологические исследования показывают, что скормливание смесью защиты сердца (СРВ) замедляет развитие заболевания у собак с ранней стадией MMVD

Шестимесячное исследование диетического воздействия с плацебо-контролем продемонстрировало эффективность питательных веществ СРВ для замедления развития заболевания и улучшения функции сердечной деятельности у собак с ранней (V1 или V2) стадией MMVD.⁹⁹

В это слепое рандомизированное исследование кормления было включено 19 собак с сердечными заболеваниями на стадии V1 или V2. Собаки были разделены на две группы, рандомизированные по возрасту, полу, породе, массе тела и степени сердечных шумов, а затем их кормили полной и сбалансированной диетой, которая была либо контрольной диетой (CON), либо диетой с добавлением СРВ. Все собаки, получавшие сердечные лекарственные препараты до регистрации, поддерживались на тех же препаратах на протяжении всего исследования. Все собаки были оценены с помощью эхокардиографии в трех временных точках: исходном, трехмесячном и шестимесячном.



Хотя MMVD является переменнo прогрессирующим заболеванием сердца, через шесть месяцев результаты исследования показали, что у собак с MMVD прогресс развития заболевания замедлился у тех собак, которые получали CPB в виде пищевой добавки.

Результаты диетологического исследования

Развитие MMVD от стадии B1 до B2 по классификации ACVIM

В течение 6-месячного исследования ни у одной из собак, получавших CPB, не наблюдалось прогрессирования сердечного заболевания MMVD. Однако более трети собак на контрольной диете прогрессировали от стадии B1 до стадии B2.

Эти результаты были статистически значимыми, $P < 0,001$.

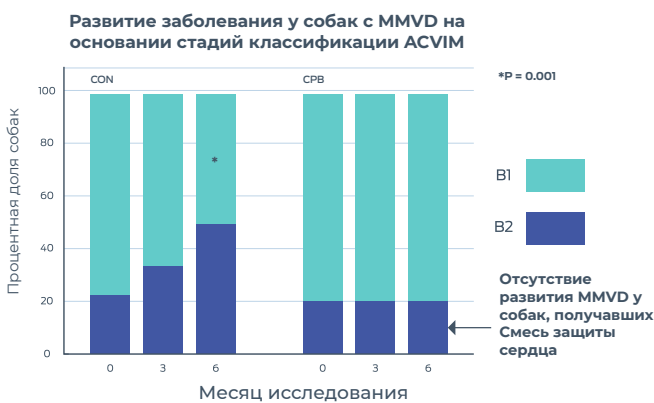


Рисунок 12:

В ходе 6-месячного исследования диетического воздействия более одной трети собак группы CON перешли от стадии B1 к стадии B2 по классификации ACVIM. Ни у одной из собак, получавших CPB, не наблюдалось развития заболевания. (* $P < 0,001$)

Размер левого предсердия

Наиболее надежным независимым показателем развития MMVD является увеличение левого предсердия, измеряемое по отношению диаметра левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) с помощью эхокардиографии.^{66,100}

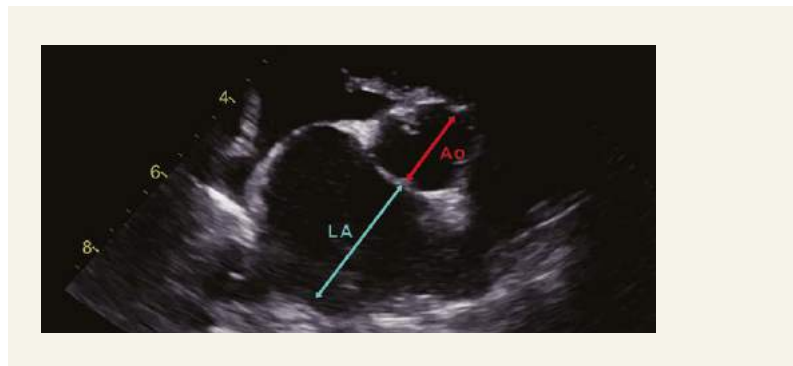


Рисунок 13:

Эхокардиографическое измерение левого предсердия (LA) и корня аорты (Ao) у собаки с MMVD стадии B2. Изображение любезно предоставлено: Rebecca L. Stepien, д-р вет. мед., магистр наук, дипломант ACVIM (кардиология), Висконсинский университет, США

Результаты исследования показали, что у собак на CON-диете наблюдалось значительное увеличение левого предсердия с увеличением LAD (размера левого предсердия) и отношения LA/Ao в среднем на 10%.

В отличие от этого, размер левого предсердия у собак, получавших с кормом CPB, показал среднее снижение примерно на 3%. Эти результаты были статистически значимыми, $P < 0,05$.

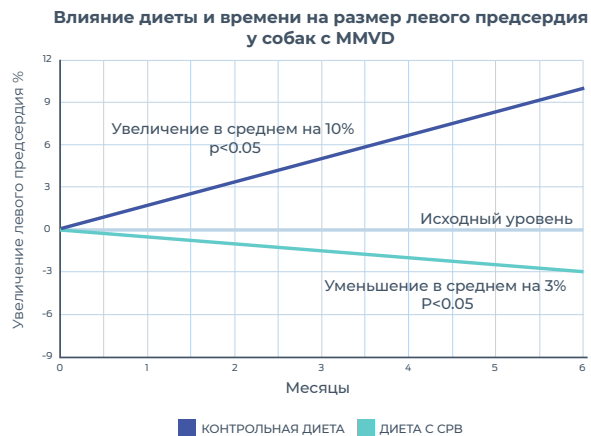


Рисунок 14:

График изменения размера предсердий для собак, получающих CON-диету в сравнении с собаками, получающими CPB-диету в течение 6-месячного исследования диетического воздействия.

Эти статистически значимые изменения в размере левого предсердия начались уже через 3 месяца после начала диетологического исследования.

Митральная регургитация

Степень тяжести митральной регургитации (МР), определенная на основании результатов эхокардиографического обследования, также является ключевым показателем прогрессирования MMVD.

В этом исследовании 30% собак, получавших СРВ-корм с добавкой СРВ, имели менее тяжелую МР, и она ухудшилась только у 10%. Однако у собак на CON-диете улучшения не наблюдалось, а у 25% наступило ухудшение.

Эти результаты были статистически значимыми: $P = 0.041$

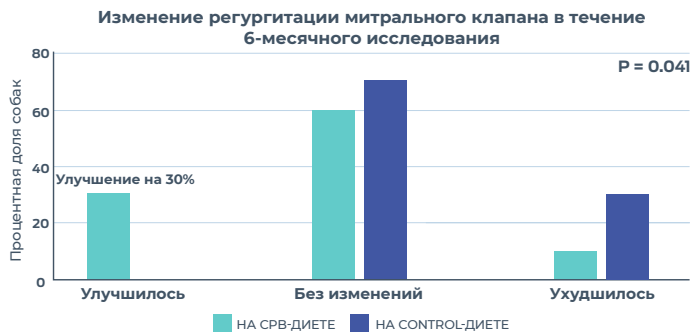


Рисунок 15:

Этот график показывает изменения степени тяжести митральной регургитации у собак, получавших CON-диету, по сравнению с собаками, получавшими СРВ-диету в течение 6-месячного исследования диетического воздействия.

Метабомика: объединяет клинические преимущества питательных веществ из СРВ с изменениями на клеточном уровне.

В пост-экспериментальном исследовании ученые Purina анализировали метаболиты в сыворотке крови собак, принимавших участие в диетологическом исследовании.¹⁰¹

Результаты по более чем 100 различным метаболитам показали, что клинические преимущества, продемонстрированные в ходе диетологического

исследования, также были связаны с положительными изменениями на метаболическом уровне:

- улучшенное использование жирных кислот и эффективности биоэнергетических процессов
- снижение маркеров воспаления
- снижение окислительного стресса

Статистически значимые изменения состава метаболитов в группе СРВ	Влияние на здоровье сердца
↑ Увеличение содержания альфа-аминобутирата в 2,7 раза	Регулирует баланс глутатиона; глутатион защищает от окислительного стресса, особенно в сердце.
↑ 2-кратное увеличение содержания аргинина и цитруллина	Эти аминокислоты являются предшественниками биосинтеза оксида азота. Оксид азота действует в основном против окислительного стресса и помогает оптимизировать насосную функцию сердца.
↑ 3-кратное увеличение содержания капрата	Это 10-углеродная, среднецепочечная жирная кислота (MCFA). MCFA из MCT — это источники энергии, которые попадают непосредственно в митохондрии. Им не нужны специальные мембранные переносчики или метаболические пути, которые используются для карнитина.
↑ 2,5-кратное увеличение содержания дезокскарнитина	Аминокислота, которая является непосредственным предшественником биосинтеза карнитина. Основная функция карнитина заключается в передаче длинноцепочечных ЖК в митохондрии для выработки энергии.
↑ церамиды и сфингомиелины с очень длинноцепочечными жирными кислотами (VLCFA)	Исследования на людях показали снижение риска сердечной недостаточности при увеличении количества VLCFA в церамидах и сфингомиелинах.
↓ эфир маргариновой кислоты и метилпальмитат	Содержание этих ЖК коррелировало с изменениями в диаметре левого предсердия — ключевым показателем прогресса развития MMVD. У собак с пониженным содержанием эфира маргариновой кислоты и метилпальмитата наблюдалось меньшее расширение диаметра левого предсердия, а значит, меньшая степень развития MMVD.
↓ большее снижение соотношения омега-6 к омега-3 жирным кислотам	Воспаление играет важную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях. Омега-3 ЖК, такие как эйкозапентаеновая кислота, обладают ключевым противовоспалительным/антиагрегаторным действием, в то время как омега-6 ЖК, такие как арахидоновая кислота, как правило, обладают провоспалительным действием.
↓ Ацилкарнитины: олеоилкарнитин, адипоилкарнитин, и маргароилкарнитин	Предполагает улучшение утилизации жиров в сердце.

Эта последовательность исследований демонстрирует, что диетическое воздействие с помощью смеси специфических питательных веществ, разработанной с ориентацией на ключевые метаболические изменения, выявленные у собак с MMVD, было способно улучшить ключевые кардиологические показатели и замедлить развитие субклинического заболевания сердца. Важно отметить, что комбинированное воздействие этих питательных веществ достигло задокументированной эффективности.

Сбалансированное питание всегда играло ключевую роль в поддержании здоровья сердца. Теперь новый подход к питанию предоставляет клинические преимущества для собак с ранней стадией MMVD. Исследования показывают, что синергетический эффект уникальной смеси питательных веществ может способствовать улучшению сердечной деятельности и замедлению развития заболевания у собак с ранней стадией миксоматозной дегенерации митрального клапана.

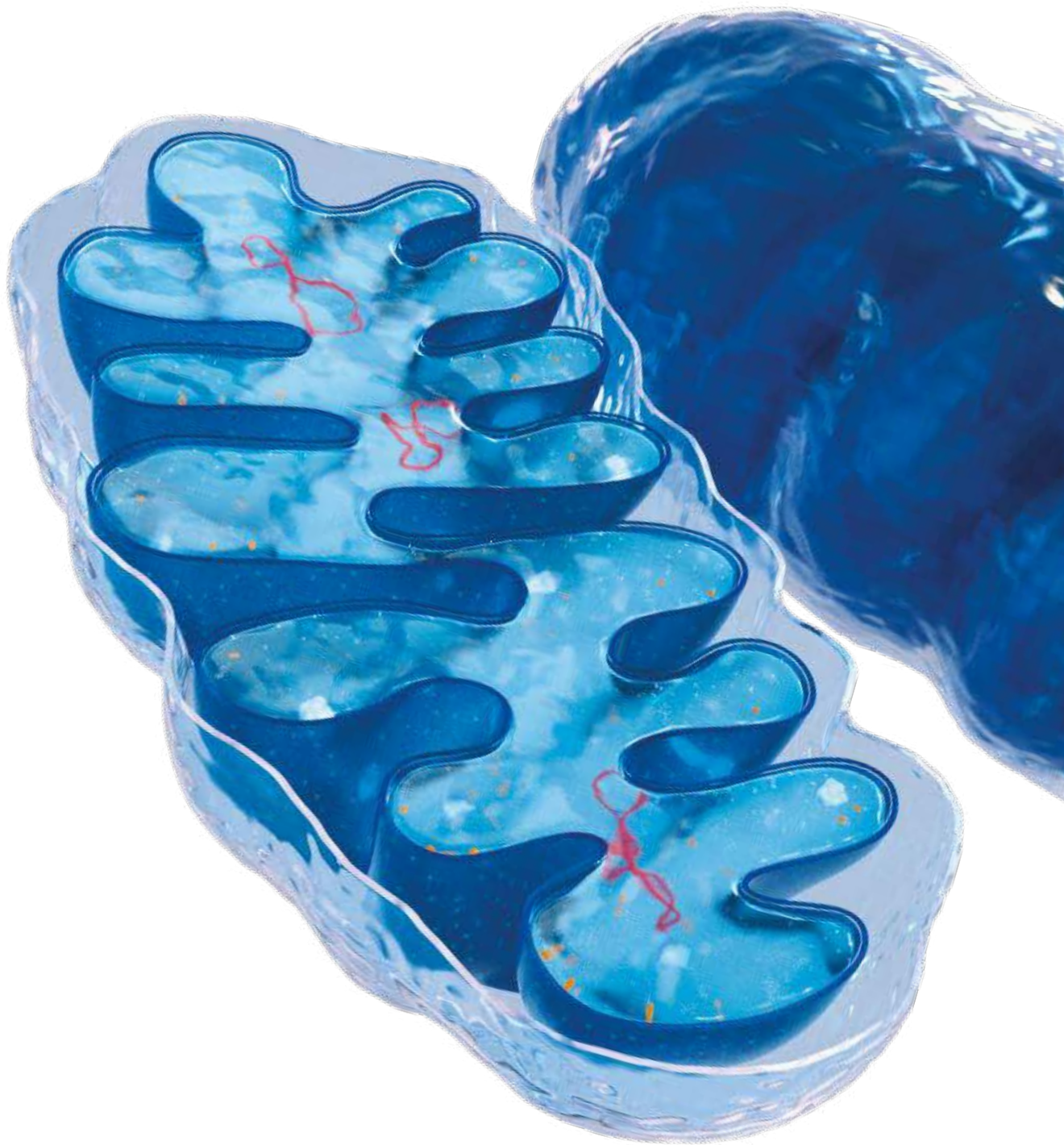
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127-1140.
2. Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93-101.
3. Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2018). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with early stage myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 72-85.
4. Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K., & Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 193-202.
5. Haskins, S., Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Fudge, J., Hopper, K., & Aldrich, J. (2005). Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine*, 55(2), 156-161.
6. Lopaschuk, G. (2017). Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Canadian Journal of Cardiology*, 33, 838-849.
7. Fernández-Vizarrá, E., Enríquez, J. A., Pérez-Martos, A., Montoya, J., & Fernández-Silva, P. (2011). Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis. *Mitochondrion*, 11(1), 207-213.
8. Veltri, K. L., Espiritu, M., & Singh, G. (1990). Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs. *Journal of Cell Physiology*, 143(1), 160-164.
9. Doenst, T., Nguyen, T. D., & Abel, E. D. (2013). Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*, 113(6), 709-724.
10. Neubauer, S. (2007). The failing heart—an engine out of fuel. *The New England Journal of Medicine*, 356(11), 1140-1151.
11. Taegtmeier, H. (2004). Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*, 110(8), 894-896.
12. Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85, 1093-1129.
13. Kiyuna, L. A., Albuquerque, R., Chen, C. H., Mochly-Rosen, D., & Ferreira, J. (2018). Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology & Medicine*, 129, 155-168.
14. Martín-Fernández, B., & Gredilla, R. (2016). Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 38(4), 225-238.
15. Pashkow, F. J. (2011). Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *International Journal of Inflammation*, 2011, 514623.
16. Janus, I., Kandefer-Gola, M., Ciaputa, R., Noczynski-Nowak, A., Paslowska, U., Tursi, M., & Nowak, M. (2017). Cardiomyocyte marker expression in dogs with left atrial enlargement due to dilated cardiomyopathy or myxomatous mitral valve disease. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 55(2), 52-61.
17. Jiang, L., Wang, J., Li, R., Fang, Z. M., Zhu, X. H., Yi, X., Lan, H., Wei, X., & Jiang, D. S. (2019). Disturbed energy and amino acid metabolism with their diagnostic potential in mitral valve disease revealed by untargeted plasma metabolic profiling. *Metabolomics*, 15(4), 57.
18. Li, Q., Freeman, L. M., Rush, J. E., Huggins, G. S., Kennedy, A. D., Labuda, J. A., Laflamme, D. P., & Hannah, S. S. (2015). Veterinary Medicine and Multi-Omics Research for Future Nutrition Targets: Metabolomics and Transcriptomics of the Common Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *OMICS*, 19(8), 461-470.
19. Lanfear, D. E., Gibbs, J. J., Li, J., She, R., Petucci, C., Culver, J. A., ... Gardell, S. J. (2017). Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology, Heart failure*, 5(11), 823-832.
20. Oyama, M. A., & Chittur, S. V. (2006). Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1307-1318.
21. Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science*, 21, 57-106.
22. Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academies of Science*, 127, 481-516.
23. Häggström, J., Kwart, C., & Pedersen, H. D. (2005). Acquired valvular disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th ed. St Louis: Elsevier: 1022-1039.
24. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Häggström, J., ... Stepien R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
25. Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Veterinary Record*, 131(24), 549-553.
26. Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 19-29.
27. Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103-126.
28. Oyama, M. A., Elliott, C., Loughran, K. A., Kossar, A. P., Castillero, E., Levy, R. J., & Ferrari, G. (2020). Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- β mechanisms. *Cardiovascular Pathology*, 46, 107196.
29. Ayme-Dietrich, E., Lawson, R., Da-Silva, S., Mazzucotelli, J. P., & Monassier, L. (2019). Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? *Pharmacological Research*, 140, 33-42.
30. Driesbaugh, K. H., Branchetti, E., Grau, J. B., Keeney, S. J., Glass, K., Oyama, M. A., Rioux, N., Ayoub, S., ... Ferrari, G. (2018). Serotonin receptor 2B signaling with interstitial cell activation and leaflet remodeling in degenerative mitral regurgitation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 115, 94-103.
31. Côté, E., Edwards, N. J., Ettinger, S. J., Fuentes, V. L., MacDonald, K. A., Scansen, B. A., Sisson, D. D., & Abbott, J. A. (2015). Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(4), 245-261.

32. Stepien, R. L., Rak, M. B., & Blume, L. M. (2020). Use of radiographic measurements to diagnose stage B2 early stage myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(10), 1129-1136.
33. Beaumier, A., Rush, J. E., Yang, V. K., & Freeman, L. M. (2018). Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 944-950.
34. Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 120-128.
35. BENCH study group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, long-term clinical trial. (1999). *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 7-18.
36. Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W., & Hanson, P. D. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(11), 1573-1577.
37. Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., ... DiFruscia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124-1135.
38. Lewis, T. W., Wiles, B. M., Llewellyn-Zaidi, A. M., Evans, K. M. & O'Neill, D. G. (2018). Longevity and mortality in Kennel Club registered dog breeds in the UK in 2014. *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, 10.
39. Gordon, S. G., Saunders, A. B., & Wesselowski, S. R. (2017). Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 47(5), 955-975.
40. Miller, W. L., Borgeson, D. D., Grantham, J. A., Luchner, A., Redfield, M. M., & Burnett, J. C., Jr (2015). Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 17(2), 144-150.
41. DiNicolantonio, J. J., Chatterjee, S., & O'Keefe, J. H. (2016). Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(4), 401-406.
42. Kong, Y. W., Baqar, S., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2016). Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease - The Debate Continues. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 164.
43. Pedersen, H. D. (1996). Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 37(1), 109-118.
44. Rush, J. E., Freeman, L. M., Brown, D. J., Brewer, B. P., Ross, J. N., Jr, & Markwell, P. J. (2000). Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(5), 513-520.
45. Freeman, L. M. (2009). The pathophysiology of cardiac cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 3, 276-281.
46. Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3-17.
47. Ineson, D. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1902-1908.
48. Dupont, J., Dedeysne, L., Dalle, S., Koppo, K., & Gielen, E. (2019). The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 825-836.
49. Freeman, L. M., Rush, J. E., Kehayias, J. J., Ross, J. N. Jr, Meydani, S. N., Brown, D. J., ... Roubenoff, R. (1998). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 440-448.
50. Gorjao, R., Dos Santos, C., Serdan, T., Diniz, V., Alba-Loureiro, T. C., Cury-Boaventura, M. F., Hatanaka, E., Levada-Pires, A. C., Sato, F. T., Pithon-Curi, T. C., Fernandes, L. C., Curi, R., & Hirabara, S. M. (2019). New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 117-134.
51. Robinson, S. M., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Shaw, S. C., Kanis, J. A., Bautmans, I., ... Cooper, C., & ESCEO working group (2018). Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(4), 1121-1132.
52. Moonarmart, W., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84-96.
53. Mattin, M. J., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Boswood, A. (2019). Factors associated with disease progression in dogs with presumed early stage degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 445-454.
54. Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C., & Attree, S. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 26-32.
55. Fine, D. M., DeClue, A. E., & Reiner, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(11), 1674-1679.
56. Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496-1503.
57. Tarnow, I., Olsen, L. H., Kvarn, C., Hoglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, T. S., Pedersen, H. D., & Häggström, J. (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 180(2), 195-201.
58. Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127-148.

59. Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., ... Chetboul, V. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(2), 103-21.
60. Chan, I. P., Wu, S. Y., Chang, C. C., & Chen, W. Y. (2019). Serial measurements of cardiac troponin I in heart failure secondary to canine mitral valve disease. *The Veterinary Record*, 185(11), 343.
61. Hezzell, M. J., Falk, T., Olsen, L. H., Boswood, A., & Elliott, J. (2014). Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 16(4), 257-264.
62. Hori, Y., Iguchi, M., Hirakawa, A., Kamiya, Z., Yamano, S., Ibaragi, T., ... Yuki, M. (2020). Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity in dogs with naturally occurring mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(3), 340-348.
63. Ljungvall, I., & Häggström, J. (2016). Adult-onset valvular heart disease. In: Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, pp: 1249-1265.
64. Polizopoulou, Z. S., Koutinas, C. K., Dasopoulou, A., Patsikas, M., York, M., Roman, I., ... O'Brien, P. J. (2014). Serial analysis of serum cardiac troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(2), 218-225.
65. Toaldo, B., Romito, G., Guglielmini, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., & Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 914-921.
66. Borgarelli, M., & Haggstrom, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 40, 651-663.
67. Häggström, J., Hoglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 50(Suppl 1), 25-33.
68. Oyama, M. A., Rush, J. E., O'Sullivan, M. L., Williams, R. M., Rozanski, E. A., Petrie, J. P., Sleeper, M. M., & Brown, D. C. (2008). Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(1), 104-108.
69. van der Vusse, G. J., van Bilsen, M., & Glatz, J. F. (2000). Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovascular Research*, 45(2), 279-93.
70. Labarthe, F., Khairallah, M., Bouchard, B., Stanley, W.C., & Des Rosiers, C. (2005). Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(3), H1425-36.
71. Labarthe, F., Gélinas, R., & Des Rosiers, C. (2008). Medium-chain fatty acids as metabolic therapy in cardiac disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 22(2), 97-106.
72. Montgomery, M. K., Osborne, B., Brown, S. H., Small, L., Mitchell, T. W., Cooney, G. J., & Turner, N. (2013). Contrasting metabolic effects of medium-versus long-chain fatty acids in skeletal muscle. *Journal of Lipid Research*, 54(12), 3322-3333.
73. Bach, A. C., & Babayan, V. K. (1982). Medium-chain triglycerides: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5), 950-962.
74. Saifudeen, I., Subhadra, L., Konnottil, R., & Nair, R. R. (2017). Metabolic Modulation by Medium-Chain Triglycerides Reduces Oxidative Stress and Ameliorates CD36-Mediated Cardiac Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rat in the Initial and Established Stages of Hypertrophy. *Journal of Cardiac Failure*, 23(3), 240-251.
75. Bauer, J. E. (2006). Metabolic basis for the essential nature of fatty acids and the unique dietary fatty acid requirements of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1729-1732.
76. Billman, G. E., Hallaq, H., & Leaf, A. (1994). Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(10), 4427-4430.
77. Billman, G. E., Kang, J. X., & Leaf, A. (1999). Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*, 99(18), 2452-2457.
78. Freeman, L. M. (2010). Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9), 462-470.
79. London, B., Albert, C., Anderson, M. E., Giles, W. R., Van Wagoner, D. R., Balk, E., ..., Lathrop, D. A. (2007). Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, 116(10), e320-e335.
80. Smith, C. E., Freeman, L. M., Rush, J. E., Cunningham, S. M., & Biourge, V. (2007). Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 265-273.
81. Sanderson S. L. (2006). Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice*, 36(6), 1325-viii.
82. Schaffer, S., Solodushko, V., & Azuma, J. (2000). Taurine-deficient cardiomyopathy: role of phospholipids, calcium and osmotic stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 483, 57-69.
83. Schaffer, S. W., Jong, C. J., Ramila, K. C., & Azuma, J. (2010). Physiological roles of taurine in heart and muscle. *Journal of Biomedical Science*, 17 Suppl 1(Suppl 1), S2.
84. Eley, D. W., Lake, N., & ter Keurs, H. E. D. J. (1994). Taurine depletion and excitation contraction coupling in rat myocardium. *Circulation Research*, 74(6), 11210-11219.
85. Lake, N. (1993). Loss of cardiac myofibrils: mechanism of contractile deficits induced by taurine deficiency. *American Journal of Physiology*, 264, H1323-H1326.
86. Kim, H. K., & Han, S. N. (2019). Vitamin E: Regulatory role on gene and protein expression and metabolomics profiles. *IUBMB life*, 71(4), 442-455.

87. Wang, Z., Liu, Y., Liu, G., Lu, H., & Mao, C. (2018). L-Carnitine and heart disease. *Life Sciences*, 184, 88-97.
88. Han, S. N., Adolffson, O., Lee, C. K., Prolla, T. A., Ordovas, J. & Meydani, S. N. (2004). Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1031, 96-101.
89. Saboori, S., Koohdani, F., Nematipour, E., Yousefi Rad, E., Saboor-Yaraghi, A. A., Javanbakht, M. H., Eshraghian, M. R., Ramezani, A., & Djalali, M. (2016). Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1 α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 26(6), 489-494.
90. Birringer, M., & Lorkowski, S. (2019). Vitamin E: regulatory role of metabolites. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Life*, 71(4), 479-486.
91. Pryor, W. A. (2000). Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(1), 141-164.
92. Sagols, E., & Priymenko, N. (2011). Oxidative stress in dog with heart failure: the role of dietary fatty acids and antioxidants. *Veterinary Medicine International*, 180206.
93. Sozen, E., Demirel, T., & Ozer, N. K. (2019). Vitamin E: regulatory role in the cardiovascular system. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 71(4), 507-515.
94. Michałek, M., Tabiś, A., Cepiel, A., & Noszczyk-Nowak, A. (2020). Antioxidative enzyme activity and total antioxidant capacity in serum of dogs with degenerative mitral valve disease. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 84(1), 67-73.
95. Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Chiuve, S. E., & Mozaffarian, D. (2013). Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 160-173.
96. Freeman, L. M., Rush, J. E., & Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1116-1126.
97. Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., Yan, W., & Dai, K. (2013). Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 8(3), e57720.
98. Tardy, A. L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., & Scholey, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1), E228.
99. Li, Q., Heaney, A., Langenfeld-McCoy, N., Boler, B. V., & Laflamme, D. P. (2019). Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early early stage myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 425.
100. Dickson, D., Caivano, D., Matos, J. N., Summerfield, N., & Rishniw, M. (2017). Two dimensional echocardiographic estimates of left atrial function in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19, 469-479.
101. Li, Q., Laflamme, D. P., & Bauer, J. E. (2020). Serum untargeted metabolomic changes in response to dietary intervention on dogs with early stage myxomatous mitral valve disease. *PLoS One*, 15(6), e0234404.



Митохондрия в разрезе



Advancing Science for Pet Health

Узнайте больше на сайте
PurinaInstitute.com

ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ PURINA ПРИНАДЛЕЖАТ SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.
ЛЮБЫЕ ДРУГИЕ ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ ЯВЛЯЮТСЯ СОБСТВЕННОСТЬЮ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ВЛАДЕЛЬЦЕВ. RG/CRCR