

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОРУШЕННЯМ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА СИСТЕМНИМ ЗАПАЛЕННЯМ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДРІБНИХ ТВАРИН

Римський Владислав Вікторович

аспірант

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна

ORCID: 0000-0001-5394-7036

rimskiy95@gmail.com

Недзвецький Віктор Станіславович

доктор біологічних наук

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна

ORCID: 0000-0001-7352-441X

nedzvetskyvictor@ukr.net

Хронічна серцева недостатність у собак і котів є складним мультисистемним синдромом, що характеризується не лише зниженням насосної функції серця, але й глибокими системними змінами, які охоплюють антиоксидантну та імунну систему організму. Патогенез хронічної серцевої недостатності включає розвиток тривалого перевантаження об'ємом та тиском, ремоделювання міокарду та нейрогуморальну активацію, що призводить до прогресивної втрати функціональних резервів серцево-судинної системи. Одним із ключових компонентів цього процесу є дисбаланс антиоксидантного захисту, що супроводжується надмірною продукцією реактивних форм кисню, активацією ліпопероксидації та виснаженням ферментативних і неферментативних механізмів антиоксидантного контролю. Це зумовлює пошкодження мембранних ліпідів, білкових структур та деоксирібонуклеїнової кислоти, а також сприяє розвитку апоптозу та фіброзу міокарда.

Паралельно формується системне запалення низької інтенсивності, яке підтримується активацією прозапальних цитокінів, підвищенням рівнів білків гострої фази (гепатоглобін, сироватковий аліпоїд А), а також зміною співвідношення клітин імунної системи (нейтрофільно-лімфоцитарний індекс). Такий запальний фон створює додаткове навантаження на серцево-судинну систему, сприяє ремоделюванню міокарда та поглиблює енергетичний дефіцит. У тварин із хронічною серцевою недостатністю оксидативно-запальні процеси тісно пов'язані між собою та діють як взаємо підсилюючі механізми, що зумовлюють прогресування хвороби та погіршення клінічного прогнозу.

У статті представлено сучасні дані щодо взаємозв'язку між антиоксидантним дисбалансом і системним запаленням при хронічній серцевій недостатності у собак і котів. Особливу увагу приділено перспективним біомаркерам (малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, С-реактивний білок), які можуть слугувати інструментами для ранньої діагностики та моніторингу перебігу захворювання. Також розглянуто сучасні терапевтичні підходи, спрямовані на зниження оксидативного стресу та модифікацію запальної відповіді, включно з використанням антиоксидантних сполук, імуномодулюючих засобів та інноваційних стратегій (SGLT2-інгібітори, клітинна терапія).

Отримані результати узагальнюють уявлення про те, що хронічну серцеву недостатність у дрібних тварин необхідно розглядати як системне захворювання з вираженим оксидативно-запальним компонентом. Це відкриває перспективи для вдосконалення діагностики, прогнозування та розробки більш ефективних методів лікування собак і котів із серцевою недостатністю, що відповідає сучасним тенденціям доказової ветеринарної медицини.

Ключові слова: міксоматозна дегенерація мітрального клапану, собаки, коти, оксидативний стрес, біомаркери.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2025.3.15>

Вступ. Хронічна серцева недостатність (ХСН) у собак і котів є складним клінічним синдромом, що характеризується нездатністю серця забезпечити адекватний кровообіг відповідно до потреб організму. У собак найбільш поширеними причинами ХСН є міксоматозна дегенерація мітрального клапана (МДМК) та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), тоді як у котів провідним захворюванням є гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП), яка уражає до 15–34% популяції котів (Borgarelli & Buchanan 2012; McCauley et al., 2020; Payne et al., 2015; Quest et al., 2022). Незважаючи на різні першопричини, кінцевий шлях розвитку захворювання схожий: прогресуюче

зниження насосної функції серця призводить до застою крові та гіперперфузії органів, запускаючи серію нейрогуморальних та метаболічних компенсаторних реакцій. Сучасні дослідження свідчать, що ХСН це не лише “механічна” проблема серця, а системний патологічний стан, за якого в організмі активуються нейроендокринні системи, розвивається оксидативний стрес та хронічне запалення (Bertero & Maack, 2018; Domanjko Petrič et al., 2018; Nemec Svete et al., 2021; Wróbel-Nowicka et al., 2024). Вважається, що оксидативно-запальні механізми відіграють ключову роль у прогресуванні серцевої недостатності, сприяючи ремоделюванню міокарда

та погіршенню функції серця (Aimo et al., 2020; Bertero et al., 2018). Це зумовило інтерес дослідників до антиоксидантного захисту та системного запалення при ХСН у дрібних тварин, а також до можливості використання відповідних біомаркерів для діагностики і прогнозування перебігу захворювання.

У цьому огляді розглянуто патофізіологічні механізми розвитку ХСН у собак і котів, взаємозв'язок між серцевою недостатністю та порушеннями антиоксидантної системи й активацією запального процесу, сучасні дані про біомаркери оксидативного стресу та запалення, а також клінічне значення цих змін. Окремо висвітлено потенційні терапевтичні стратегії, спрямовані на корекцію оксидативно-запальних порушень при ХСН. Огляд базується виключно на актуальних наукових джерелах з ветеринарної та медичної літератури (PubMed, MDPI, Frontiers тощо), з акцентом на дослідженнях у галузі ветеринарної кардіології.

Аналіз досліджень та публікацій.

Патофізіологічні механізми. Хронічна серцева недостатність розвивається внаслідок сукупності тісно пов'язаних патофізіологічних механізмів, які спочатку мають компенсаторний характер, а з часом сприяють прогресуванню хвороби (D'Amato et al., 2025). Зниження серцевого викиду при ХСН активує симпато-адреналову (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) у відповідь на погіршення перфузії органів. Гіперактивація РААС відіграє центральну роль у прогресуванні ХСН, оскільки ангіотензин II та альдостерон викликають вазоконстрикцію та затримку натрію і води, збільшуючи перед- і післянавантаження на серце (D'Amato et al., 2025; Ruan et al., 2024). Водночас, РААС стимулює запальні реакції та утворення вільних радикалів у тканинах серця і судин (Luo et al., 2015). Наприклад, ангіотензин II здатен активувати мембранні НАДФ-оксидази, що продукують супероксидні аніони, і тим самим підвищує рівень реактивних форм кисню (РФК) у міокарді та ендотелії судин (Wróbel-Nowicka et al., 2024). Хронічна гіперактивація симпатичної нервової системи також сприяє патологічному ремоделюванню серця: надлишок катехоламінів не лише підвищує ЧСС та викликає вазоспазм, а й чинить прямий токсичний вплив на кардіоміоцити, збільшуючи утворення РФК та запальних медіаторів у міокарді (Bodnar et al., 2023 ; Koba, 2018).

Важливим фактором є гіпоксія тканин при ХСН. Хронічна гіперперфузія органів через знижений серцевий викид веде до стану відносної гіпоксії, особливо у скелетних м'язах, нирках, головному мозку. Активація фактору 1-альфа (HIF-1 α) у відповідь на дефіцит кисню стимулює продукцію цитокінів макрофагами та іншими імунними клітинами (Aksentijević & Shattock, 2021; McGarry et al., 2018; Peña et al., 2020). Зокрема, описано позитивний зворотний зв'язок між HIF-1 α та фактором некрозу пухлин α (TNF- α), де гіпоксія сприяє диференціації моноцитів у макрофаги, які виділяють TNF- α , що в свою чергу, ще більше посилює експресію HIF-1 α , підтримуючи запальну реакцію (Rahman et al., 2025; Warbick & Rabkin, 2019). Крім того, HIF-1 α -опосередковані ефекти включають збільшення синтезу прозапальних молекул, таких як

індуцибельна NO-синтаза (iNOS), ендотелін-1 та ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), що додатково стимулює вазоконстрикцію і фіброз (Aksentijević & Shattock, 2021; Yamashita et al., 2020).

У людини доведено, що у тканині ураженого міокарду підвищена експресія цитокінів (TNF- α , інтерлейкінів 1 β , 6 та ін.), які негативно впливають на скоротливість та сприяють апоптозу кардіоміоцитів (Fonfara et al., 2012; Pellicori et al., 2020; Rubio et al., 2020). Подібні процеси відбуваються і у тварин, коли запальні медіатори при серцевій недостатності можуть надходити не лише з клітин імунної системи, але й безпосередньо з ураженого міокарду, ендотелію судин, а також з печінки та легень у відповідь на застій явища (Aimo et al., 2020). Хоча первинні кардіоміопатії у собак і котів (МДМК, ДКМП та ГКМП) історично розглядались як незапальні дегенеративні захворювання клапанів чи міокарда, сучасні дослідження показують наявність хронічного імунного запалення при їх прогресуванні (Dekker et al., 2014; Reimann et al., 2016; Schultheiss et al., 2019; Zois et al., 2012).

Отже, патофізіологія ХСН у дрібних тварин включає комплексну взаємодію гемодинамічних, нейроендокринних та імунних факторів. Постійна активація РААС та САС підтримує порочне коло: серцева дисфункція, периферична вазоконстрикція та затримка рідини, гіпоксія тканин, вивільнення цитокінів та РФК, подальше пошкодження міокарда і судин. Цей взаємопов'язаний каскад зрештою призводить до прогресування ХСН, розвитку фіброзу та поліорганної дисфункції.

Стан антиоксидантної системи.

У здоровому організмі існує динамічна рівновага між утворенням реактивних форм кисню та дією антиоксидантних систем, які нейтралізують надлишок вільних радикалів. До основних компонентів антиоксидантного захисту належать ферментативні системи (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) та низькомолекулярні антиоксиданти (вітаміни E, C, каротиноїди, коензим Q10, сечова кислота тощо) (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013; Fukai & Ushio-Fukai, 2011).

Супероксиддисмутази (СОД) швидко дисмутують супероксид-аніон у пероксид водню, тоді як глутатіонпероксидази відновлюють пероксид водню до води з окисненням глутатіону (Taverne et al., 2013). Вітамін E (α -токоферол), розчинний у ліпідах, є важливим ловцем пероксильних радикалів і перешкоджає пероксидному окисненню мембранних ліпідів (Sozen et al., 2019).

При хронічній серцевій недостатності спостерігається дисбаланс про- та антиоксидантних сил у бік надмірного утворення РФК, що призводить до оксидативного стресу. Антиоксидантні резерви можуть виснажуватися або функціонувати недостатньо, не встигаючи нейтралізувати надлишок радикалів. Дослідження показують, що у собак з ХСН значно порушується загальний антиоксидантний статус (Nemec Svete et al., 2021; Sagols & Priymenko, 2011; Tomsic et al., 2023).

Зокрема, в термінальній стадії ХСН (стадія D за ACVIM) в сироватці собак відзначають достовірне зниження загальної антиоксидантної ємності – знижені рівні загальна антиоксидантної активності (TEAC), мідної

антиоксидантної здатності (CUPRAC) та загального тіолу у порівнянні зі здоровими тваринами (Rubio et al., 2020). Так, у собак стадії D концентрація TEAC у середньому становила 0,34 ммоль/л проти 0,49 ммоль/л у здорових (стадія A), а рівень тіолових сполук був 0,09 ммоль/л проти 0,25 ммоль/л у контролі ($p < 0,05$). Одночасно з цим виявляють падіння активності ферментів-антиоксидантів: активність параоксонази-1 (PON1), ферменту, пов'язаного з ліпопротеїнами високої щільності, у собак зі стадією D знижується вдвічі проти контрольних значень. Ці дані підтверджують, що в розпаленої серцевої недостатності антиоксидантна система виснажена та не забезпечує належного захисту від оксидативного ушкодження.

Цікаво, що окислювальні порушення можуть виникати вже на ранніх етапах серцевої патології, ще до розвитку клінічних ознак. У недавньому дослідженні за участю собак з ранньою безсимптомною стадією МДМК (стадія B1) виявлено підвищення маркерів окисного пошкодження ліпідів і водночас активацію деяких компонентів антиоксидантного захисту у порівнянні зі здоровими тваринами (Tomsic et al., 2023).

Зокрема, собаки зі стадією B1 мали достовірно вищі концентрації малонового діальдегіду (МДА) та вітаміну Е в плазмі, а також підвищений загальний антиоксидантний статус, що проявилось зростанням показників антиоксидантної активності жиророзчинних речовин (ACL). Автори інтерпретують це як ранню компенсаторну реакцію, тобто при початковому збільшенні оксидативного стресу організм мобілізує жиророзчинні антиоксиданти (як-от вітамін Е) для захисту клітинних мембран. Водночас у цих собак не спостерігали виснаження ендогенних ферментів СОД та глутатіонпероксидази, їхні активності не відрізнялися від контрольних. Отже, на початкових стадіях захворювання серця антиоксидантна система ще здатна частково компенсувати зростаючий окислювальний тиск. Однак зі прогресуванням до стадії розгорнутої ХСН компенсаторні можливості вичерпуються, що веде до накопичення оксидативних ушкоджень.

Дані щодо котів з ХСН поки що обмежені, проте наявні дослідження також вказують на зміни антиоксидантного статусу. У котів з гіпертрофічною кардіоміопатією (як безсимптомною, так і з явищами серцевої недостатності) зафіксовано достовірне зниження активності СОД у порівнянні зі здоровими тваринами (Michalek et al., 2020). У контрольних котів активність СОД в еритроцитах становила 2,07 Од/мл, тоді як у котів з ГКМП лише 1,0 – 1,4 Од/мл ($p < 0,01$). Це свідчить про ослаблення ферментативного антиоксидантного захисту при кардіоміопатії. Цікаво, що у тій самій роботі виявлено зниження активності каталази у котів із ранньою (асимптомною) ГКМП порівняно з контролем, тоді як у вже симптоматичній стадії активність каталази була дещо вищою. Активність глутатіонпероксидази і загальна антиоксидантна здатність плазми у котів з ГКМП суттєво не відрізнялися від норми. Отже, у котів із ХСН спостерігаються селективні порушення антиоксидантних ензимів (пригнічення СОД та каталази), що може знижувати здатність нейтра-

лізувати надлишкові радикали, хоча сумарний антиоксидантний потенціал плазми може залишатися відносно збереженим. Ці результати узгоджуються з гіпотезою, що оксидативний стрес це невід'ємна частина патогенезу ХСН у тварин, а виснаження антиоксидантної системи є важливим фактором прогресування хвороби (Rubio et al., 2020).

Системне запалення при ХСН.

Накопичуються свідчення, що хронічна серцева недостатність супроводжується синдромом системного запалення низької інтенсивності у собак і котів (Domanjko Petric et al., 2018; Nemec Svete et al., 2021; Riehle & Bauersachs, 2019). Активація імунної системи проявляється підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, білків гострої фази та змінами лейкоцитарної формули крові у хворих тварин (Troia et al., 2020). У дослідженні Nemec Svete et al. (2021) продемонстровано, що собаки з застійною ХСН мають значно вищі показники лейкограми порівняно зі здоровими тваринами. Зокрема, у собак із декомпенсованою серцевою недостатністю загальна кількість лейкоцитів була підвищена в середньому на 40%, а нейтрофілів – майже вдвічі проти контрольної групи ($p < 0.001$). Концентрація С-реактивного білка, основного позитивного білка гострої фази запалення у собак, також помітно зростає при ХСН. Повідомляється, що у собак із застійною недостатністю (стадія C/D за ACVIM) медіана С-реактивного білка становить 37–40 мкг/мл, тоді як у здорових лише 2 – 4 мкг/мл. У стадії D рівні С-реактивного білка достовірно перевищують такі в стадії B. Гаптоглобін, інший білок гострої фази, що відображає запалення та тканинний дистрес, також зростає у пізніх стадіях: у собак стадії D його середня концентрація 4,8 г/л проти 2,4 г/л у здорових ($p < 0.05$). Паралельно може підвищуватися сироватковий амілоїд А та феритин, хоча повідомлення про них менш однотайні (Kumiega et al., 2024; Rubio et al., 2020).

Основними прозапальними цитокінами, залученими до патогенезу ХСН, є фактор некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкін-1 β (IL-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6) та хемокіни. У собак із ХСН описано підвищення рівня TNF- α у крові порівняно з тваринами без ознак недостатності (Mavrouloulou et al., 2016). Це, також описано у роботі Nemec Svete et al. (2021), де середня концентрація TNF- α була достовірно вищою в групі ХСН, ніж у групі собак з кардіоміопатією без застійних явищ. Хоча абсолютні рівні цитокінів у собак невисокі, навіть помірне зростання TNF- α має біологічний ефект. Цей цитокін відомий як “кардіодепресивний фактор”, який знижує скоротливість міокарду та може спричиняти кардіальну кахексію при довготривалій дії (Freeman et al., 2023). Інтерлейкін-6 є ключовим медіатором системної запальної відповіді і є часто підвищеним при ХСН у людей та асоціюється з гіршим прогнозом. У собак дані суперечливі: деякі дослідження повідомляли про зростання IL-6 при тяжкій МДМК, інші не виявляли значущих змін (Gugliandolo et al., 2023; Piantadosi et al., 2022). Наприклад, Rubio et al. (2020) відзначали, що рівні низки цитокінів (IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 та ін.) не відрізнялися між стадіями серцевої недостатності у собак, можливо

через високу варіабельність або епізодичність їх вивільнення. Водночас у цьому ж дослідженні моноцитарний хемоаттрактантний протеїн-1 (MCP-1) був підвищений у собак із ХСН, що узгоджується з гіперактивністю моноцитарної ланки імунітету. Також у собак стадій С та D було зареєстровано значне зростання рівня цитокину CXCL1 (аналог людського IL-8) у середньому в 4–5 разів проти контрольних значень. Підвищення CXCL1 при серцевій недостатності відповідає типовій нейтрофільно-лейкоцитарній реакції та вказує на активацію вродженого імунітету. Таким чином, система цитокінів у ХСН зрушена в бік про-запального профілю: TNF- α , IL-1 β , IL-8, MCP-1 зростають, тоді як деякі регуляторні цитокіни (IL-7, IL-10) можуть знижуватися на пізніх стадіях, що відзначали окремі автори (Dekker et al., 2014 ; Zois et al., 2012).

У котів із серцевою недостатністю також фіксуються ознаки системного запалення, хоча інформації менше. Простий та доступний маркер це відношення нейтрофілів до лімфоцитів, що останнім часом привертає увагу як індикатор запалення та стресу. У дослідженні Fries et al. (2022) показано, що у котів з ГКМП наявність застійної ХСН асоціюється зі збільшенням цього співвідношення, і що високі показники мають прогностичне значення. Зокрема, у котів з ГКМП, у яких співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів входило за межі порогових значень, мали в 10 разів вищий ризик летальності, ніж тварини з низьким співвідношення. Ці дані узгоджуються з результатами у людей, де його визнано маркером несприятливого прогнозу при ХСН, відображаючи хронічне запалення та активацію стрес-реакції організму (Ozyilmaz et al., 2017; Shah et al., 2014). Окрім співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, у котів з ХСН можуть підвищуватися окремі білки гострої фази (наприклад, було відзначено зростання sTNF-R1) (Fonfara et al., 2021). Загалом, навіть у тварин, де атеросклеротичне запалення не є причиною ХСН, сама серцева недостатність породжує вторинний запальний феномен. Він проявляється помірними, проте стійкими змінами, а саме: лейкоцитоз, зсув лейкоформули в бік нейтрофілів, підвищення С-реактивного білку та прозапальних цитокінів, що дозволяє розглядати ХСН як системний запальний синдром низького ступеня (Liu et al., 2014; Pellicori et al., 2020; Pfister et al., 2012). Важливо, що запалення та оксидативний стрес при цьому тісно пов'язані між собою і підсилюють один одного, формуючи замкнене коло патогенезу.

Біомаркери оксидативного стресу й запалення.

З огляду на важливу роль оксидативно-запальних процесів при ХСН, значна увага приділяється пошуку біомаркерів, що відображають ступінь оксидативного стресу та системного запалення в організмі тварини. Такі біомаркери не лише дають змогу вивчати патогенез, але й потенційно можуть стати інструментами клінічного моніторингу стану хворих на ХСН. Нижче узагальнені основні показники, що використовуються у сучасних дослідженнях у дрібних тварин.

Малоновий діальдегід – класичний маркер перекисного окислення ліпідів. МДА утворюється при пероксидації ненасичених жирних кислот і є індикатором пошкодження клітинних мембран РФК (Cordiano et al., 2023).

Підвищений рівень МДА в плазмі виявляли у собак з серцевою недостатністю, хоча результати різняться залежно від стадії: у деяких дослідженнях явного росту МДА при ХСН не знайдено, тоді як інші фіксували збільшення на ранніх стадіях МДМК (Nemes Svete et al., 2021; Tomsic et al., 2023).

У будь-якому разі, МДА залишається найпоширенішим маркером оксидативного стресу у ветеринарних дослідженнях.

F2-ізопростани – більш специфічні маркери окислення ліпідів. Це стабільні продукти перекисної деградації арахідонової кислоти, утворені без ферментів під дією РФК (Putman et al., 2021; van't Erve et al., 2017). Вважається, що F2-ізопростани є “золотим стандартом” оцінки оксидативного стресу *in vivo*, оскільки вони чутливо відображають рівень переокислення ліпідів у біологічних рідинах. У людей при ХСН F2-ізопростани у плазмі крові підвищені і корелюють із важкістю хвороби (Verk et al., 2017). У собак їх також вимірюють. За даними Druzhaeva et al. (2022), базальний рівень ізопростану не відрізнявся між собаками з МДМК та здоровими, і тримісячна терапія коензимом Q10 не змінила цей показник. Це свідчить, що для виявлення змін F2-ізопростанів може знадобитися прогресування ХСН до пізніших стадій або інші стимули.

Супероксиддисмутаза – ключовий антиоксидантний фермент, що каталізує перетворення супероксиду на перекис водню (Fukai & Ushio, 2011). Вимірюється зазвичай у гемолізаті еритроцитів або міокарді. Зниження активності СОД вказує на ослаблення антиоксидантного захисту. Так, у котів з ГКМП активність СОД зменшена на 50% від нижнього значення лабораторних норм, у собак з ХСН повідомлялося про тенденцію до зниження СОД у міокарді та крові, хоча сучасні праці більше зосереджені на загальному антиоксидантному статусі (Michalek et al., 2020).

Глутатіонпероксидаза – фермент, що відновлює пероксиди, використовуючи відновлений глутатіон (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013).

Вимірюється в цільній крові або плазмі. У собак з ХСН активність глутатіонпероксидази може як знижуватися (показник виснаження резервів), так і парадоксально підвищуватися на певних етапах (можливо, як компенсаторна реакція). Наприклад, дослідження Nemes Svete et al. (2021) показало вищу активність пероксидази у собак з захворюванням серця без ХСН, ніж у здорових, тоді як у групі з ХСН такого підвищення не було. Це може свідчити, що на ранніх стадіях хвороби (до розвитку застою) глутатіонпероксидаза індукується, а надалі виснажується при прогресуванні недостатності.

Загальний антиоксидантний потенціал плазми – інтегральні тести (TEAC, FRAP, CUPRAC тощо), що визначають сумарну здатність плазми інактивувати стандартні окисники. Такі показники зручні для оцінки балансу “антиоксиданти/проксиданти” в цілому організмі (Ghiselli et al., 2000). Вони зазвичай знижуються у тварин з ХСН, особливо на термінальних стадіях. Згідно з Rubio et al. (2020), у собак стадії D загальний антиоксидантний потенціал плазми (TEAC, CUPRAC) був на 30–40% ниж-

чим, ніж у здорових собак, причому після інтенсивної терапії ці показники дещо зростали (Rubio et al., 2020).

Параоксоназа-1 (PON1) – фермент антиоксидантної системи, що синтезується в печінці і асоційований з ліпопротеїнами високої щільності, захищає ліпіди від пероксидного окислення. У собак із ХСН активність PON1 в сироватці падає, що корелює з тяжкістю запального процесу (Rubio et al., 2020). PON1 розглядають як перспективний біомаркер, оскільки його зниження може відображати і оксидативний стрес, і дисфункцію печінки при ХСН (Rammal et al., 2023).

С-реактивний білок – основний запальний біомаркер у собак. Його концентрація різко підвищується при системному запаленні (Malin & Witkowska-Piłaszewicz, 2022). При ХСН у собак С-реактивний білок стабільно збільшується, причому рівні >30 мг/л типово вказують на декомпенсовану недостатність або супутні запальні ускладнення (Rubio et al., 2020). Тобто С-реактивний білок є чутливим, але неспецифічним маркером; він може зростати і при інших захворюваннях (інфекціях, панкреатиті тощо), тому в контексті серця його варто оцінювати у динаміці та в поєднанні з серцевими показниками.

Інтерлейкіни та цитокіни (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1). Їх кількісне визначення допомагає дослідити запальні шляхи при ХСН. Найбільш відтворюваним є TNF- α : хоча абсолютні значення невеликі, у групах ХСН спостерігається вище базального (нормального) рівня TNF- α у плазмі (Nemec Svete et al., 2021). MCP-1 – цікавий хемокін, що відбиває активацію моноцитів; його високі концентрації знайдено у собак із ХСН та пов'язують зі схильністю до фіброзу міокарда (Zois et al., 2012). CXCL1 – нейтрофільний хемоаттрактант, вимірюваний у собак; його різке зростання у стадії С–D при ХСН підтверджує активацію нейтрофілів (Rubio et al., 2020).

Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення – проста міра із загального аналізу крові, яка відображає баланс між нейтрофільним запаленням та лімфоцитарною регуляцією. У котів з ХСН високе співвідношення є маркером поганого прогнозу, а у собак це підвищення також часто вказує на активне запалення чи стрес (DeProspero et al., 2023; Fries et al., 2022). Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, як показник, цікавий тим, що доступний в рутинній практиці і може слугувати сурогатним показником цитокінового дисбалансу.

NT-proBNP – хоча належить до нейрогормональних кардіомаркерів, згадується тут через тісний зв'язок із запаленням та стресом. NT-proBNP є кінцевим фрагментом мозкового натрійуретичного пептиду і віддзеркалює ступінь міокардіального перевантаження, а також є золотим стандартом діагностики ХСН у тварин (de Lima & Ferreira, 2017). Цікавим є те, що NT-proBNP у хворих собак корелює із показниками оксидативного стресу та запалення. Так, у собак із ХСН рівень NT-proBNP достовірно позитивно корелював з МДА ($r = 0,49$) і негативно з активністю глутатіонпероксидази ($r = -0,45$) (Nemec Svete et al., 2021). Тобто, що гірший стан серця – то більше оксидативних пошкоджень і слабше ферментативний захист. Цей взаємозв'язок підтверджує концепцію про паралельне наростання

нейрогормональної, оксидативної та запальної активації в міру прогресування ХСН

Отже, ХСН у біохімічних показниках включає підвищені маркери окислення (МДА, ізопростани), знижену антиоксидантну ємність (ТЕАС, СОД, глутатіонпероксидаза), а також підвищені маркери запалення (С-реактивний білок, цитокіни, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення). Багато з цих змін тісно корелюють між собою, що підкреслює єдність оксидативного стресу та запалення як взаємообумовлених процесів. Вважається, що комбінований аналіз таких біомаркерів може дати глибше розуміння ступеня компенсації чи декомпенсації при ХСН у конкретного пацієнта.

Терапевтична стратегія

Усвідомлення ролі оксидативного стресу та запалення в патогенезі ХСН підштовхує науковців до пошуку терапевтичних підходів, спрямованих на ці ланки. Стандартна терапія ХСН у собак і котів (діуретики, інгібітори АПФ, пімобendan, при потребі – бета-блокатори та спіронолактон) частково вже чинить вплив на оксидативно-запальні процеси. Зниження венозного застою та покращення серцевого викиду зменшують гіпоксію тканин і повинні ослаблювати стимул для вивільнення цитокінів. Блокада РААС інгібіторами АПФ (еналаприл, бенazeприл тощо) не лише розвантажує серце гемодинамічно, але й протидіє прооксидантному ефекту ангіотензину II (D'Amato et al., 2025).

Цікаво, що деякі інгібітори АПФ мають власні антиоксидантні властивості. Наприклад, каптоприл містить тіолову групу і здатен прямо інактивувати вільні радикали, захищаючи ендотелій від оксидативного ушкодження (Wróbel-Nowicka et al., 2024). Антагоніст альдостерону спіронолактон теж може розглядатися як засіб, що побічно зменшує запалення та фіброз, оскільки альдостерон проковує ремоделювання і реактивний фіброз міокарда із залученням макрофагів. У людей додавання спіронолактону до терапії ХСН знижувало рівень прозапальних цитокінів і маркерів фіброзу, поліпшуючи прогноз; у собак це питання ще вивчається, але очікувано має подібний ефект (Esposito et al., 2013; Shahid et al., 2025). Бета-блокатори (наприклад, карведилол) при ХСН не дуже поширені у ветеринарії, проте вони потенційно знижують оксидативний стрес, обмежуючи стимулюючий вплив катехоламінів на міокард. Карведилол, зокрема, відомий як антиоксидант за рахунок своєї хімічної структури (фенольні групи) та пригнічення НАДФ-оксидази; у людей з ХСН він покращує функцію ЛШ і зменшує продукцію вільних радикалів в міокарді (Uche et al., 2023; Wang & Liu, 2023).

Окрім базової терапії, досліджуються специфічні антиоксидантні та протизапальні засоби. Один з найвідоміших – коензим Q₁₀ (убіхінон). Це ключовий компонент мітохондріальної дихальної ланцюга і жиророзчинний антиоксидант, рівень якого може знижуватися при серцевій недостатності. В рандомізованому дослідженні Druzhaeva et al. (2022) оцінили ефект додавання CoQ₁₀ до стандартної терапії у собак з МДМК (стадії B2 – D). Після 3 місяців прийому 100 мг CoQ₁₀ двічі на добу собаки мали покращення ряду показників запалення:

зокрема, зменшилась відносна кількість нейтрофілів і зросла частка лімфоцитів у периферичній крові порівняно з групою плацебо. Це свідчить про зниження рівня системного запалення (оскільки ХСН зазвичай супроводжується нейтрофілією і відносною лімфопенією). Хоча на основні оксидативні маркери (активність глутатіонпероксидази, концентрація F2-ізопростанів) CoQ₁₀ в цьому дослідженні істотно не вплинув, отримані дані підтримують ідею про протизапальну користь коензиму Q₁₀ для пацієнтів із ХСН. У людській кардіології CoQ₁₀ вже рекомендований як допоміжна терапія при серцевій недостатності, особливо у випадках виявленого дефіциту, і спостерігається покращення виживаності (Al Saadi et al., 2021).

Ще одним перспективним антиоксидантом є α -токоферол (вітамін Е). Він є основним жиророзчинним антиоксидантом у мембранах і може екзогенно додаватися з дієтою. У собак з ХСН спостерігали зниження плазмових рівнів вітаміну Е, тому логічно припустити, що його суплементация допоможе відновити антиоксидантний захист (Verk et al., 2017). Раціони для хворих собак часто збагачують антиоксидантами – вітамінами Е, С, таурином, L-карнітином, селеном тощо (Lafamme, 2022). Наприклад, таурин має мембраностабілізуючі і антиоксидантні властивості та є обов'язковою добавкою при дієтотерапії ДКМП у котів і собак. Хоча прямих контрольованих випробувань антиоксидантних добавок при ХСН у собак небагато, вважається, що такі втручання можуть уповільнювати прогресування оксидативного пошкодження тканин серця.

З протизапальних стратегій у ветеринарній кардіології наразі немає таргетних цитокін-орієнтованих препаратів (як-то інгібітори TNF- α , що випробовували в людей). Спроби застосувати анти-TNF терапію при ХСН у людей не увінчалися успіхом: такі препарати не поліпшили прогноз і навіть асоціювалися з епізодами погіршення серцевої функції (Grillo et al., 2023). Тому нині акцент робиться не на пряме пригнічення цитокінів, а на усунення причин їхньої активації. В цьому сенсі, найбільш “протизапальною” терапією ХСН є ефективне розвантаження серця і корекція гемодинамічних порушень – що й досягається стандартними засобами (діуретики, вазодилатори). І все ж, деякі новітні молекули привертають увагу. Наприклад, ведуться дослідження мітохондріально-орієнтованих антиоксидантів (таких як еламіпретид, пептид, що покращує роботу мітохондрій). В експерименті на собаках з індукованою ДКМП тривала терапія еламіпретидом покращувала фракцію викиду лівого шлуночка, нормалізувала рівні оксидативного стресу і навіть частково відновлювала структуру мітохондрій у міокарді (Sabbah et al., 2016). Цей напрям, захист мітохондрій і зменшення утворення РФК, є дуже перспективним, оскільки мітохондріальна дисфункція лежить в основі оксидативного стресу при ХСН (Aimo et al., 2020).

Також цікаві дослідження щодо застосування інгібіторів ксантиноксидази у хворих із ХСН. Ксантиноксидаза – ензим, що генерує супероксид при метаболізмі пуринів; її гіперактивація сприяє ендотеліальній дисфункції. У людей високі дози алопуринолу покращували функ-

цію ендотелію, значно знижуючи судинний оксидативний стрес, при цьому ефект пояснювався саме антиоксидантною дією, а не зменшенням рівня сечової кислоти (Kumrić et al., 2021). У собак з ХСН рівень сечової кислоти зазвичай не настільки критичний, але якщо в майбутньому будуть створені ветеринарні препарати, спрямовані проти ксантиноксидази, вони теоретично можуть мати місце в комплексній терапії.

Також слід згадати і немедикаментозні заходи, що можуть впливати на запалення та оксидативний статус. Контроль маси тіла і запобігання кардіальної кахексії – важливий аспект: втрата м'язової маси при ХСН пов'язана з підвищеним оксидативним стресом і прозапальними цитокинами. Збалансована дієта з додаванням омега-3 поліненасичених жирних кислот може мати протизапальний ефект і покращувати апетит, що підтверджено деякими дослідженнями у собак (Grillo et al., 2023). Дозовані фізичні навантаження (кардіореабілітація) у людей з ХСН знижують системне запалення і покращують антиоксидантний статус; у ветеринарії такі програми лише починають застосовуватися, але потенційно вони теж можуть бути корисними для стабільних пацієнтів.

Висновок. Хронічна серцева недостатність у собак і котів – це не лише прогресуюча дисфункція серця, а й комплексний мультисистемний синдром, що супроводжується персистуючим оксидативним стресом та запаленням низької інтенсивності. Активація нейрогуморальних систем (РААС, симпатична) при ХСН запускає утворення реактивних форм кисню і вивільнення прозапальних цитокінів, які сприяють структурному ремоделюванню міокарду, ендотеліальній дисфункції та розвитку клінічних проявів. Доведено, що в організмі тварин з декомпенсованою ХСН виснажуються антиоксидантні механізми (знижується активність СОД, глутатіонпероксидази, рівень тіолів, вітаміну Е тощо) та наростає системне запалення (лейкоцитоз, нейтрофілія, високі концентрації С-реактивного білку, TNF- α , MCP-1 та ін.).

Оксидативний стрес та запалення тісно переплетені й утворюють порочне коло, підсилюючи одне одного на пізніх стадіях ХСН. Виявлено, що ці процеси мають не лише патогенетичний, а й потенційно прикладний вимір: біомаркери оксидативного стресу та запалення (МДА, ізопростани, загальний антиоксидантний статус, С-реактивний білок, цитокини тощо) можуть слугувати індикаторами тяжкості ХСН та реакції на лікування у дрібних тварин. Зокрема, підвищення С-реактивного білку і гаптоглобіну та зниження антиоксидантної ємності плазми чітко асоціюються з переходом ХСН у термінальну стадію у собак, а нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення є простим прогностичним маркером у котів з ГКМП. Розуміння ролі оксидативно-запальних порушень відкриває нові напрямки в терапії ХСН. Стандартні засоби (іАПФ, спіронолактон, бета-блокатори, пімобендан) не лише покращують гемодинаміку, а й частково пригнічують патологічну активацію РААС/САС, тим самим зменшуючи утворення РФК і рівень цитокінів. Додаткова терапія антиоксидантами (коензим Q₁₀, вітаміни, таурин) та протизапальними нутріцевтиками

(омега-3 кислоти) демонструє обнадійливі результати, покращуючи імунний профіль і, можливо, сповільнюючи прогресування недостатності. У перспективі, інтеграція біомаркерів оксидативного стресу та запалення в клінічну практику ветеринарної кардіології може підвищити точність діагностики ХСН, дозволить краще відстежу-

вати перебіг хвороби та оптимізувати терапевтичні рішення для собак і котів. Подальші дослідження у цій галузі сприятимуть розробці цілеспрямованих методів впливу на оксидативний стрес і запалення, що, імовірно, покращить якість і тривалість життя тварин з хронічною серцевою недостатністю.

Бібліографічні посилання:

1. Aimo, A., Castiglione, V., Borrelli, C., Saccaro, L. F., Franzini, M., Masi, S., Emdin, M., & Giannoni, A. (2020). Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(5), 494–510. doi:10.1177/2047487319870344
2. Aksentijević, D., & Shattock, M. J. (2021). With a grain of salt: Sodium elevation and metabolic remodelling in heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 161, 106–115. doi:10.1016/j.yjmcc.2021.08.003
3. Al Saadi, T., Assaf, Y., Farwati, M., Turkmani, K., Al-Mouakeh, A., Shebli, B., Khoja, M., Essali, A., & Madmani, M. E. (2021). Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD008684. doi:10.1002/14651858.CD008684.pub3
4. Alogna, A., Koepp, K. E., Sabbah, M., Espindola Netto, J. M., Jensen, M. D., Kirkland, J. L., ... Borlaug, B. A. (2023). Interleukin-6 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 11(11), 1549–1561. doi:10.1016/j.jchf.2023.06.031
5. Bertero, E., & Maack, C. (2018). Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria. *Circulation Research*, 122(10), 1460–1478. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.310082
6. Blanca, P.-M., Fernández-Romero, M. L., Moreno, G., & Carrillo-López, F. (2024). Oxidative stress in canine diseases: A comprehensive review. *Antioxidants*, 13(11), 1396. doi:10.3390/antiox13111396
7. Bodnar, P., Mazurkiewicz, M., Chwalba, T., Romuk, E., Ciszek-Chwalba, A., Jacheć, W., & Wojciechowska, C. (2023). The impact of pharmacotherapy for heart failure on oxidative stress—Role of new drugs, flozins. *Biomedicines*, 11(8), 2236. doi:10.3390/biomedicines11082236
8. 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. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.011
9. Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830, 3289–3303. doi:10.1016/j.bbagen.2012.11.020
10. Cordiano, R., Di Gioacchino, M., Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. L. (2023). Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: An update. *Molecules*, 28(16), 5979. doi:10.3390/molecules28165979
11. D'Amato, A., Cestì, C., Ferranti, F., Segato, C., Prosperi, S., Germanò, R., ... Severino, P. (2025). Implications of oxidative stress in the pathophysiological pathways of heart failure. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(11), 5165. doi:10.3390/ijms26115165
12. de Lima, G. V., & Ferreira, F. D. S. (2017). N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review. *Veterinary World*, 10(9), 1072–1082. doi:10.14202/vetworld.2017.1072-1082
13. Dekker, R. L., Moser, D. K., Tovar, E. G., Chung, M. L., Heo, S., Wu, J. R., ... Lennie, T. A. (2014). Depressive symptoms and inflammatory biomarkers in patients with heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 13(5), 444–450. doi:10.1177/1474515113507508
14. DeProspero, D. J., Hess, R. S., & Silverstein, D. C. (2023). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is increased in dogs with acute congestive heart failure secondary to myxomatous mitral valve disease compared to both dogs with heart murmurs and healthy controls. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(11), 1–8. doi:10.2460/javma.23.03.0131
15. Domanjko Petrič, A., Lukman, T., Verk, B., & Nemec Svete, A. (2018). Systemic inflammation in dogs with advanced-stage heart failure. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 20. doi:10.1186/s13028-018-0372-x
16. Druzhaeva, N., Nemec Svete, A., Tavčar-Kalcher, G., Babič, J., Ihan, A., Pohar, K., ... Domanjko Petrič, A. (2022). Effects of coenzyme Q10 supplementation on oxidative stress markers, inflammatory markers, lymphocyte subpopulations, and clinical status in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Antioxidants*, 11(8), 1427. doi:10.3390/antiox11081427
17. Esposito, C. T., Varahan, S., Jeyaraj, D., Lu, Y., & Stambler, B. S. (2013). Spironolactone improves the arrhythmogenic substrate in heart failure by preventing ventricular electrical activation delays associated with myocardial interstitial fibrosis and inflammation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 24(7), 806–812. doi:10.1111/jce.12115
18. Fonfara, S., Kitz, S., Monteith, G., Hahn, S., & Kipar, A. (2021). Myocardial transcription of inflammatory and remodeling markers in cats with hypertrophic cardiomyopathy and systemic diseases associated with an inflammatory phenotype. *Research in Veterinary Science*, 136, 484–494. doi:10.1016/j.rvsc.2021.03.027
19. Fonfara, S., Tew, S. R., Cripps, P., Dukes-McEwan, J., & Clegg, P. D. (2012). Increased blood mRNA expression of inflammatory and anti-fibrotic markers in dogs with congestive heart failure. *Research in Veterinary Science*, 93(2), 879–885. doi:10.1016/j.rvsc.2011.10.020
20. Freeman, L. M., Rush, J. E., & Karlin, E. T. (2023). Untargeted metabolomic profiling of dogs with myxomatous mitral valve disease and congestive heart failure shows metabolic differences associated with the presence of cardiac cachexia. *American Journal of Veterinary Research*, 84(12), ajvr.23.07.0161. doi:10.2460/ajvr.23.07.0161
21. Fries, R. C., Kadotani, S., Stack, J. P., Kruckman, L., & Wallace, G. (2022). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 813524. doi:10.3389/fvets.2022.813524

22. Fukai, T., & Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(6), 1583–1606. doi:10.1089/ars.2011.3999
23. Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., & Scaccini, C. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radical Biology & Medicine*, 29(11), 1106–1114. doi:10.1016/s0891-5849(00)00394-4
24. Grillo, T. G., Silveira, C. F. S. M. P., Quaglio, A. E. V., Dutra, R. M., Baima, J. P., Bazan, S. G. Z., & Sasaki, L. Y. (2023). Acute heart failure as an adverse event of tumor necrosis factor inhibitor therapy in inflammatory bowel disease: A review of the literature. *World Journal of Cardiology*, 15(5), 217–228. doi:10.4330/wjc.v15.i5.217
25. Gugliandolo, E., Macrì, F., Fusco, R., Siracusa, R., Cordaro, M., D'Amico, R., ... Crupi, R. (2023). Inhibiting IL-6 in medicine: A new twist to sustain inhibition of this cytokine in the therapy of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacological Research*, 192, 106750. doi:10.1016/j.phrs.2023.106750
26. Koba, S. (2018). Angiotensin II, oxidative stress, and sympathetic nervous system hyperactivity in heart failure. *Yonago Acta Medica*, 61(2), 103–109. doi:10.33160/yam.2018.06.002
27. Kumiega, E., Kobak, K., Noszczyk-Nowak, A., & Kasztura, M. (2024). Iron parameters analysis in dogs with myxomatous mitral valve disease. *BMC Veterinary Research*, 20(1), 210. doi:10.1186/s12917-024-04071-2
28. Kumrić, M., Borovac, J. A., Kurir, T. T., & Božić, J. (2021). Clinical implications of uric acid in heart failure: A comprehensive review. *Life*, 11(1), 53. doi:10.3390/life11010053
29. Laflamme, D. P. (2022). Key nutrients important in the management of canine myxomatous mitral valve disease and heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(S3), S61–S70. doi:10.2460/javma.22.07.0319
30. Liu, M., Chen, J., Huang, D., Ke, J., & Wu, W. (2014). A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Heart Asia*, 6(1), 130–136. doi:10.1136/heartasia-2013-010484
31. Muñoz-Carrillo, L. J., Contreras-Cordero, F. J., Gutiérrez-Coronado, O., Villalobos-Gutiérrez, T. P., Ramos-Gracia, G., & Hernández-Reyes, E. V. (2019). Cytokine profiling plays a crucial role in activating immune system to clear infectious pathogens. *IntechOpen*. doi:10.5772/intechopen.80843
32. Luo, H., Wang, X., Chen, C., Wang, J., Zou, X., Li, C., ... Zeng, C. (2015). Oxidative stress causes imbalance of renal renin-angiotensin system components and hypertension in obese Zucker rats. *Journal of the American Heart Association*, 4(2), e001559. doi:10.1161/JAHA.114.001559
33. Malin, K., & Witkowska-Piłaszewicz, O. (2022). C-reactive protein as a diagnostic marker in dogs: A review. *Animals*, 12(20), 2888. doi:10.3390/ani12202888
34. Mavropoulou, A., Guazzetti, S., Borghetti, P., De Angelis, E., & Quintavalla, C. (2016). Cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells of dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal*, 211, 45–51. doi:10.1016/j.tvjl.2016.03.002
35. McCauley, S. R., Clark, S. D., Quest, B. W., Streeter, R. M., & Oxford, E. M. (2020). Review of canine dilated cardiomyopathy in the wake of diet-associated concerns. *Journal of Animal Science*, 98(6), skaa155. doi:10.1093/jas/skaa155
36. McGarry, T., Biniecka, M., Veale, D. J., & Fearon, U. (2018). Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radical Biology & Medicine*, 125, 15–24. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042
37. Michałek, M., Tabiś, A., Paślawska, U., & Noszczyk-Nowak, A. (2020). Antioxidant defence and oxidative stress markers in cats with asymptomatic and symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: A pilot study. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 26. doi:10.1186/s12917-020-2256-3
38. Nemec Svete, A., Verk, B., Čebulj-Kadunc, N., Salobir, J., Rezar, V., & Domanjko Petrič, A. (2021). Inflammation and its association with oxidative stress in dogs with heart failure. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 176. doi:10.1186/s12917-021-02878-x
39. Ozyilmaz, S., Akgul, O., Uyarel, H., Pusuroglu, H., Gul, M., Satilmisoglu, M. H., ... Bakir, I. (2017). The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 36(4), 239–246. doi:10.1016/j.repc.2016.09.014
40. Payne, J. R., Brodbelt, D. C., & Luis Fuentes, V. (2015). Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(Suppl 1), S244–S257. doi:10.1016/j.jvc.2015.03.008
41. Pellicori, P., Zhang, J., Cuthbert, J., Urbinati, A., Shah, P., Kazmi, S., Clark, A. L., & Cleland, J. G. F. (2020). High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: Patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovascular Research*, 116(1), 91–100. doi:10.1093/cvr/cvz198
42. Peña, E., Brito, J., El Alam, S., & Siques, P. (2020). Oxidative stress, kinase activity and inflammatory implications in right ventricular hypertrophy and heart failure under hypobaric hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6421. doi:10.3390/ijms21176421
43. Pfister, R., Sharp, S. J., Luben, R., Wareham, N. J., & Khaw, K. T. (2012). Differential white blood cell count and incident heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *European Heart Journal*, 33(4), 523–530. doi:10.1093/eurheartj/ehr457
44. Piantedosi, D., Musco, N., Palatucci, A. T., Carriero, F., Rubino, V., Pizzo, F., ... Cortese, L. (2022). Pro-inflammatory and immunological profile of dogs with myxomatous mitral valve disease. *Veterinary Sciences*, 9(7), 326. doi:10.3390/vetsci9070326
45. Putman, A. K., Contreras, G. A., & Sordillo, L. M. (2021). Isoprostanes in veterinary medicine: Beyond a biomarker. *Antioxidants*, 10(2), 145. doi:10.3390/antiox10020145
46. Quest, B. W., Leach, S. B., Garimella, S., Konie, A., & Clark, S. D. (2022). Incidence of canine dilated cardiomyopathy diagnosed at referral institutes and grain-free pet-food-store sales: A retrospective survey. *Frontiers in Animal Science*, 3, 846227. doi:10.3389/fanim.2022.846227

47. Rahman, M. A., Jalouli, M., Bhajan, S. K., Al-Zharani, M., & Harrath, A. H. (2025). The role of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in the progression of ovarian cancer: Perspectives on female infertility. *Cells*, 14(6), 437. doi:10.3390/cells14060437
48. Rammal, D., Koutinas, C. K., Athanasiou, L. V., Tangelidi, M., Rubio, C. P., Cerón, J. J., ... Polizopoulou, Z. S. (2023). Association of paraoxonase-1 and NT-proBNP with clinical, clinico-pathologic and echocardiographic variables in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Sciences*, 10(1), 33. doi:10.3390/vetsci10010033
49. Reimann, M. J., Ljungvall, I., Hillström, A., Möller, J. E., Hagman, R., Falk, T., ... Olsen, L. H. (2016). Increased serum C-reactive protein concentrations in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. *Veterinary Journal*, 209, 113–118. doi:10.1016/j.tvjl.2015.12.006
50. Riehle, C., & Bauersachs, J. (2019). Small animal models of heart failure. *Cardiovascular Research*, 115(13), 1838–1849. doi:10.1093/cvr/cvz161
51. Ruan, Y., Yu, Y., Wu, M., Jiang, Y., Qiu, Y., & Ruan, S. (2024). The renin-angiotensin-aldosterone system: An old tree sprouts new shoots. *Cellular Signalling*, 124, 111426. doi:10.1016/j.cellsig.2024.111426
52. Rubio, C. P., Saril, A., Kocaturk, M., Tanaka, R., Koch, J., Ceron, J. J., & Yilmaz, Z. (2020). Changes of inflammatory and oxidative stress biomarkers in dogs with different stages of heart failure. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 433. doi:10.1186/s12917-020-02650-7
53. Sabbah, H. N., Gupta, R. C., Kohli, S., Wang, M., Hachem, S., & Zhang, K. (2016). Chronic therapy with elamipretide (MTP-131), a novel mitochondria-targeting peptide, improves left ventricular and mitochondrial function in dogs with advanced heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 9(2), e002206. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002206
54. Sagols, E., & Priymenko, N. (2011). Oxidative stress in dogs with heart failure: The role of dietary fatty acids and antioxidants. *Veterinary Medicine International*, 2011, 180206. doi:10.4061/2011/180206
55. Schultheiss, H. P., Fairweather, D., Caforio, A. L. P., Escher, F., Hershberger, R. E., Lipshultz, S. E., ... Priori, S. G. (2019). Dilated cardiomyopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 32. doi:10.1038/s41572-019-0084-1
56. Shah, N., Parikh, V., Patel, N., Patel, N., Badheka, A., Deshmukh, A., Rathod, A., & Lafferty, J. (2014). Neutrophil-to-lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: Insights from the NHANES III. *International Journal of Cardiology*, 171(3), 390–397. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.019
57. Shahid, F., Shantsila, E., Shantsila, A., & Lip, G. Y. H. (2025). Effect of spironolactone on monocyte subsets in atrial fibrillation: IMPRESS-AF randomised controlled trial. *Scientific Reports*, 15(1), 27410. doi:10.1038/s41598-024-74592-1
58. Sozen, E., Demirel, T., & Ozer, N. K. (2019). Vitamin E: Regulatory role in the cardiovascular system. *IUBMB Life*, 71(4), 507–515. doi:10.1002/iub.2020
59. Taverne, Y. J., Bogers, A. J., Duncker, D. J., & Merkus, D. (2013). Reactive oxygen species and the cardiovascular system. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 862423. doi:10.1155/2013/862423
60. Tomsič, K., Domanjko Petrič, A., Nemec, A., Pirman, T., Rezar, V., Seliškar, A., ... Nemec Svete, A. (2023). Evaluation of antioxidant status and lipid peroxidation in dogs with myxomatous mitral valve degeneration stage B1. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1203480. doi:10.3389/fvets.2023.1203480
61. Troia, R., Mascalzoni, G., Agnoli, C., Lalonde-Paul, D., Giunti, M., & Goggs, R. (2020). Cytokine and chemokine profiling in cats with sepsis and septic shock. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 305. doi:10.3389/fvets.2020.00305
62. Uche, N., Dai, Q., Lai, S., Kolander, K., Thao, M., Schibly, E., ... Benjamin, I. J. (2023). Carvedilol phenocopies PGC-1 α overexpression to alleviate oxidative stress, mitochondrial dysfunction and prevent doxorubicin-induced toxicity in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Antioxidants*, 12(8), 1585. doi:10.3390/antiox12081585
63. van 't Erve, T. J., Kadiiska, M. B., London, S. J., & Mason, R. P. (2017). Classifying oxidative stress by F2-isoprostane levels across human diseases: A meta-analysis. *Redox Biology*, 12, 582–599. doi:10.1016/j.redox.2017.03.024
64. Verk, B., Nemec Svete, A., Salobir, J., Rezar, V., & Domanjko Petrič, A. (2017). Markers of oxidative stress in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 29(5), 636–644. doi:10.1177/1040638717711995
65. Wang, Y., & Liu, L. (2023). Effects of carvedilol on myocardial remodeling, oxidative stress, inflammation indexes and endothelial function in hypertensive rats. *Minerva Surgery*, 78(5), 610–611. doi:10.23736/S2724-5691.21.09070-5
66. Warbrick, I., & Rabkin, S. W. (2019). Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obesity Reviews*, 20(5), 701–712. doi:10.1111/obr.12828
67. Wróbel-Nowicka, K., Wojciechowska, C., Jacheć, W., Zalewska, M., & Romuk, E. (2024). The role of oxidative stress and inflammatory parameters in heart failure. *Medicina*, 60(5), 760. doi:10.3390/medicina60050760
68. Yamashita, K., Ito, K., Endo, J., Matsushashi, T., Katsumata, Y., Yamamoto, T., ... Sano, M. (2020). Adrenal cortex hypoxia modulates aldosterone production in heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 524(1), 184–189. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.088
69. Zois, N. E., Moesgaard, S. G., Kjelgaard-Hansen, M., Rasmussen, C. E., Falk, T., Fossing, C., ... Olsen, L. H. (2012). Circulating cytokine concentrations in dogs with different degrees of myxomatous mitral valve disease. *Veterinary Journal*, 192(1), 106–111. doi:10.1016/j.tvjl.2011.05.009

Rymskyi V. V., Graduate student, Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine

Nedzvetsky V. V., Professor, Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine

The Relationship Between Impaired Antioxidant Defense and Systemic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Heart Failure in Small Animals

Chronic heart failure in dogs and cats is a complex multisystem syndrome that is characterized not only by reduced cardiac pump function but also by profound systemic alterations involving oxidative and immune homeostasis. The pathogenesis of chronic heart failure includes sustained volume and pressure overload, myocardial remodeling, and

neurohormonal activation, ultimately leading to the progressive loss of cardiovascular reserve. A central component of this process is the imbalance of the antioxidant defense system, accompanied by excessive production of reactive oxygen species, activation of lipid peroxidation, and depletion of both enzymatic and non-enzymatic antioxidant mechanisms. These disturbances result in membrane lipid peroxidation, protein and deoxyribonucleic acid damage, and contribute to apoptosis and myocardial fibrosis.

Concurrently, a state of low-grade systemic inflammation develops, supported by the activation of pro-inflammatory cytokines, elevated acute-phase proteins (haptoglobin, serum amyloid A), and altered leukocyte ratios such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio. This chronic inflammatory milieu imposes an additional burden on the cardiovascular system, promotes structural and functional remodeling, and aggravates the energy deficit of cardiomyocytes. In animals with chronic heart failure, oxidative stress and systemic inflammation are closely interconnected and act as mutually reinforcing mechanisms that drive disease progression and worsen clinical outcomes.

This review summarizes current knowledge regarding the interplay between antioxidant imbalance and systemic inflammation in chronic heart failure in dogs and cats. Special attention is given to promising biomarkers (malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) that may serve as valuable tools for early diagnosis and disease monitoring. Furthermore, modern therapeutic approaches aimed at reducing oxidative stress and modulating the inflammatory response are discussed, including antioxidant compounds, immunomodulatory drugs, and innovative strategies such as SGLT2 inhibitors and cell-based therapies.

The evidence confirms that chronic heart failure in small animals should be regarded as a systemic disease with a pronounced oxidative-inflammatory component. This perspective opens new opportunities for improving diagnosis, prognosis, and the development of more effective treatment strategies for dogs and cats with heart failure, in accordance with contemporary trends in evidence-based veterinary medicine.

Key words: myxomatous mitral valve disease, dogs, cats, oxidative stress, biomarkers.

Дата першого надходження рукопису до видання: 08.10.2025

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 28.11.2025

Дата публікації: 16.12.2025