



Science and Technology Bulletin of SRC for Biosafety and Environmental Control of AIC

UDC 619:616.07:616.127:636.12

Biochemical markers of myocardiodystrophy in sports horses for exercise

I. A. Maksymovych*, L. H. Slivinska*, K. Buczek**, M. Staniec**

*Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S.Z. Gzhytskyi, Lviv, Ukraine

**University of Life Sciences, Lublin, Poland

Article info

Received 6. 12. 2017

Received in revised form
12.12.2017

Accepted 20.12.2017

Lviv National University of
Veterinary Medicine and
Biotechnologies named after
S.Z. Gzhytskyi, 50 Pekarska
Street, 79010, Lviv, Ukraine
Tel. +38 (032) 260-28-89;
E-mail:
maksymovych@lvet.edu.ua

University of Life Sciences,
Akademicka, 13, 20 – 618,
Lublin, Poland
[+48 81 445 66 77](tel:+48814456677)

As a result of diseases of the heart muscle, substances released from damaged cardiomyocytes, in particular creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), myoglobin, cardiac-specific troponins T and I (TrT, TrI), which are called biochemical markers of myocardial damage, come into the blood. For the diagnosis of heart muscle damage, the definition of activity of cardiac isoenzymes is used. There are only isolated proven work devoted to the study of clinical and biochemical features of myocardial damage in horses, which prevents them from being widely used for diagnosis. The aim was to characterize the biochemical blood parameters, including activity of CK isoenzymes (CK-MB), and lactate dehydrogenase (α -Hydroxybutyrate dehydrogenase; HBDH) in sport horses for exercise. 50 horses were included into our research, used in the classic equestrian sport of Ukrainian warmblood horses (n=20), Hanoverian (n=15) and Westphalian (n=15) breeds horses. For all horses, a general analysis and biochemical blood indices were analyzed, characterizing the functional state of the organs (heart, liver, kidneys). Studies were carried out immediately before physical activities and immediately afterwards. The duration of medium intensity of regular training was 1 hour: walk – 5 minutes; rising trot – 10 minutes; walk – 5 minutes; sitting trot – 10 min; walk – 10 minutes; gallop with transition to a walk – 10 min; walk – 10 min. The metabolic reaction that occurs in sports horses during exercise is characterized by dehydration (hyperproteinemia), uremic syndrome (increased urea and creatinine concentrations), electrolyte imbalance (a decrease in sodium and potassium content). The main pathogenesis of myocardial dystrophy in sports horses is the discrepancy between costs and energy recovery in the functioning structures of the heart muscle due to excessive cardiac load and significant increase in energy expenditure, as well as a disturbance in the balance of the electrolytes. After physical activity in the blood serum of sports horses, the activity of AST and LDH increases, and a tendency to increase the activity of CK increases. A specific marker of myocardial damage in sports horses has been detected by CK-MB, since its activity is likely to increase in all experimental animal groups. A less specific marker of myocardial dystrophy in sports horses was the activity of HBDH, since the probable difference was only observed in the horses of the Westphalian breed. Investigation of the activity of AST, CK and CK-MB in horses can serve in the differential diagnosis of rhabdomyolysis syndrome and damage to the cells of the cardiac muscle, in particular for myocardial dystrophy. The obtained results can be used for diagnostics of heart diseases and serve in the future to study the pathogenesis of myocardial diseases in horses.

Key words: cardiac markers; creatine kinase; lactate dehydrogenase; hydroxybutyrate dehydrogenase; metabolic syndrome

Citation:

Maksymovych I.A., Slivinska L.H., Buczek K., Staniec M. (2017). Biochemical markers of myocardiodystrophy in sports horses for exercise. *Science and Technology Bulletin of SRC for Biosafety and Environmental Control of AIC*, 5(4), 37–44.

Біохімічні маркери міокардіодистрофії в спортивних коней за фізичного навантаження

І. А. Максимович*, Л. Г. Слівінська*, К. Бучек**, М. Станец**

*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького, Львів, Україна

** Природничий університет, Люблін, Польща

Охарактеризовано закономірності розвитку метаболічної реакції, що виникає в спортивних коней після фізичного навантаження, яка супроводжується дегідратацією (гіперпротеїнемія), уремічним синдромом (підвищення концентрації сечовини та креатиніну), дисбалансом електролітів (зниження вмісту натрію та калію). Ключовим у патогенезі міокардіодистрофії в спортивних коней є невідповідність між витратами та відновленням енергії у функціонуючих структурах серцевого м'яза в зв'язку з надмірним навантаженням на серце та значним підвищенням енерговитрат, а також порушення балансу електролітів. Встановлено, що в спортивних коней після фізичного навантаження у сироватці крові підвищується активність АсАТ та ЛДГ, відмічена тенденція до підвищення активності креатинкінази. Специфічним маркером пошкодження міокарда в спортивних коней виявлено КК-МВ, оскільки її активність вірогідно зростала в усіх дослідних групах тварин. Менш специфічним маркером міокардіодистрофії у спортивних коней була активність гідроксибутиратдегідрогенази (ЛДГ-1), оскільки вірогідна різниця встановлена лише в коней вестфальської породи. Дослідження активності АсАТ, КК і КК-МВ в коней може слугувати для диференціальної діагностики синдрому рабдоміолізу та пошкодження клітин серцевого м'яза, зокрема за міокардіодистрофії. Отримані результати можуть використовуватися для діагностики хвороб серця та слугувати у подальшому для вивчення патогенезу захворювань міокарда в коней.

Ключові слова: серцеві маркери; креатинкіназа; лактатдегідрогеназа; гідроксибутиратдегідрогеназа; метаболічний синдром

Вступ

За останнє десятиліття досягнуті успіхи у вивченні біохімічних аспектів оцінки серцевої діяльності при ураженнях міокарда (Leont'eva et al., 2004). В результаті захворювань серцевого м'яза в кров надходять речовини, що вивільняються з ушкоджених кардіоміоцитів, зокрема креатинкіназа (КК), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), міоглобін, кардіоспецифічні тропоніни Т і І (ТрТ, ТрІ), які називають біохімічними маркерами пошкодження міокарда (Allan S. Jaffe et al., 2000).

У гуманній медицині дослідження серцевих біомаркерів застосовують для діагностики гострого інфаркту міокарда (Christenson et al., 1998; Van Der Vekens et al., 2012). Оцінку міри ушкодження серцевого м'яза проводять визначаючи активність серцевих ізоферментів креатинкінази (КК-МВ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ-1), рідше аспартатамінотрансферази (АсАТ) (Buergelt and Buergelt, 2003; Singh et al., 2011), аналізуючи ферментативний профіль крові (поєднання активності кількох ферментів і їх ізоферментів) та відповідні співвідношення між ними (АсАТ/АлАТ, ЛДГ-1/ЛДГзаг, ЛДГ-1/ЛДГ-2, КК-МВ/ККзаг) (Begg et al., 2006; Böhm et al., 2011).

Визначення активності креатинкінази (КК), аспартатамінотрансферази (АсАТ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ) використовують для встановлення придатності коней до фізичного навантаження (Sribhen et al., 2007). Внаслідок присутності цих ферментів як у серцевому, так і скелетних м'язах, для диференціальної діагностики захворювань використовують визначення

активності серцевих ізоферментів КК-МВ та ЛДГ-1 (гідроксибутиратдегідрогеназа) (Lyzlova and Stefanova, 1994; Löfberg, 1995; Zaninotto et al., 1996).

Дослідження активності серцевих ізоферментів у крові застосовують також для ранньої діагностики міокардіодистрофії (Paleev and Levina, 1991). У клінічній практиці розроблений трьохетапний алгоритм прогнозування розвитку міокардіодистрофії, що включає комплексну оцінку анамнестичних, клініко-інструментальних, лабораторних досліджень, зокрема визначення активності КК-МВ і ЛДГ-1 (Sangadzhieva, 2008; Sribhen et al., 2007).

Серцеві маркери відіграють важливу роль у оцінці прогнозу в кардіологічних хворих. Кореляцію між серцевими біомаркерами і прогнозом хвороб серця також встановлено у тварин (Greco et al., 2003).

Однак, зустрічаються лише окремі апробовані роботи присвячені вивченню клініко-біохімічних особливостей ураження міокарда коней, що не дає можливості їх широко використовувати для діагностики. Також невідомо, наскільки фізичне навантаження супроводжується пошкодженням міокарда та виходом серцевих маркерних білків у кровообіг (Phillips et al., 2003). Питання актуальне з точки зору можливості виявлення ранніх тестів серцевої патології, а також тварин, які схильні до розвитку кардіоміопатії, що дасть можливість виключати або обмежувати фізичне навантаження тваринам та забезпечувати їм повноцінне життя. До теперішнього часу

особливості діагностики та прогнозування міокардіодистрофії за фізичного навантаження у коней залишаються маловивченими.

Метою роботи було охарактеризувати біохімічні показники крові, зокрема активність серцевих ізоферментів креатинкінази (КК-МВ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ-1, або гідроксибутиратдегідрогеназа) у спортивних коней за фізичного навантаження.

Матеріал і методи дослідження

Матеріалом досліджень були 50 коней, що використовуються в класичних видах кінного спорту української верхової (n=20), ганноверської (n=15) та вестфальської (n=15) порід. Вік коней у середньому складав 8,4±0,71 р. (3,5–16,0 р.), вага – 479,4±8,54 кг (350–605 кг).

Добовий раціон коней включав: сіно лугове (6 кг), овес (6 кг), пшеничні висівки (2 кг), розподілений три рази на день. Сіль і вода без обмежень.

Коней досліджували клінічно: вимірювали внутрішню температуру тіла, підраховували частоту пульсу та дихання, проводили аускультацию серця, визначали колір слизових оболонок і час наповнення капілярів.

В усіх коней досліджували загальний аналіз та біохімічні показники крові, що характеризують функціональний стан органів (серця, печінки, нирок). Кобилиці не були жеребними. Всі коні були дегельмінтизовані та вакциновані, знаходилися в однакових умовах утримання.

Дослідження проводилися безпосередньо перед фізичним навантаженням та відразу після нього. Тривалість регулярних тренувань середньої інтенсивності складала 1 годину: крок 5 хв.; стройова рись 10 хв.; крок 5 хв.; учбова рись 10 хв.; крок 10 хв.; галоп з переходом в крок 10 хв.; крок 10 хв.

Проби крові в коней відбирали з яремної вени у пробірки без антикоагулянта (10 мл; Vacutest, Італія).

Для отримання сироватки крові пробірки центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв. У сироватці крові коней визначали концентрацію загального білка, альбумінів, загального білірубину, глюкози, сечовини, креатиніну, вміст загального кальцію, неорганічного фосфору, магнію, активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), загальної креатинкінази (КК) та її серцевого ізоферменту (КК-МВ), загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ) та ЛДГ-1 (гідроксибутиратдегідрогеназа) за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Mindray BS-120 (Китай), використовуючи реагенти PZ

Cormaу S.A. (Польща). Математичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення *Microsoft Office Excel* за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики з оцінкою середнього (M), його похибки (m), вірогідність встановлювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

У коней за фізичного перетренування реєстрували підвищену втомлюваність, помірну задишку (25,9±0,82 дих.рух/хв., 16–44 дих.рух/хв.) та тахікардію (46,4±1,20 уд/хв., 36–68 уд/хв.), рідше аритмії (синусова аритмія, суправентрикулярна екстрасистоля).

Для оцінки функціонального стану міокарда, в даний час, використовуються клініко-інструментальні дослідження, однак, діагностика міокардіодистрофії опирається в основному на клінічних ознаках та визначенні активності ферментів у сироватці крові (Bergero et al., 2005).

Міокардіодистрофія (МКД) – вторинне незапальне ураження міокарда, яке виникає під впливом позасерцевих факторів, обумовлене метаболічними розладами, що призводять до дистрофії, порушення електричних і обмінних процесів у ньому та дисфункції серцевого м'яза. В основі розвитку МКД лежить невідповідність між витратами та відновленням енергії у функціонуючих структурах міокарда в зв'язку з надмірним навантаженням на серце і значним підвищенням енерговитрат (дистрофія від гіперфункції). За гіпоксичної теорії, патологічний процес викликається кисневою недостатністю, що виникає в гіпертрофованому міокарді (Charnaja et al, 2010), а нейродистрофічна пов'язує МКД з гіпоксичним впливом надлишку катехоламінів (Dimopoulos et al., 2009).

Метаболічна реакція, що виникає в спортивних коней після фізичного навантаження супроводжувалася дегідратацією (гіперпротеїнемія), уремичним синдромом (підвищення концентрації сечовини та креатиніну), дисбалансом електролітів (зниження вмісту натрію та калію) (Maksymovych, 2017).

Згідно результатів досліджень у спортивних коней після фізичного навантаження в сироватці крові вірогідно зростала активність АсАТ: української верхової з 257,2±10,12 до 300,0±16,01 од/л (p<0,05), ганноверської з 257,2±7,01 до 292,8±8,13 од/л (p<0,001) та вестфальської порід з 259,7±11,27 до 302,5±6,89 од/л (p<0,01). Активність АлАт після фізичного навантаження також мала тенденцію до зростання в крові коней української верхової та ганноверської порід, тоді як у коней вестфальської породи підвищення було вірогідним (p<0,01).

Гіперферментемія АсАТ у крові коней безпосередньо пов'язано з порушенням проникності мембран м'язових клітин та розвитку синдрому цитолізу. Однак, активність ензимів у крові коней залежить від рівня фізичної підготовки, інтенсивності та тривалості навантаження (Evans, 1991; Wanderley et al., 2015). Не виключено, що підвищення активності АсАТ у сироватці крові коней після навантаження може бути результатом порушення проникності мембран кардіоміоцитів внаслідок їх пошкодження (Singh et al., 2011).

Порушення кровопостачання серцевого м'яза призводить до дисбалансу між постачанням кисню і потребою в ньому міокарда та викликає зміни метаболізму кардіоміоцитів. Обмежена кількість кисню розподіляється між окисленням глюкози і вільних жирних кислот, причому активність обох шляхів метаболізму знижується. При ішемії глюкоза розщеплюється переважно шляхом анаеробного гліколізу, а піруват що утворюється не піддається окислювальному декарбоксилюванню, а переходить в лактат, що потенціє внутрішньоклітинний ацидоз (Amosova, 2000, Lishnevskaja, 2008).

Під час фізичного навантаження внаслідок анаеробного гліколізу в м'язах накопичується молочна кислота, яка викликає зниження величини рН. Одним з можливих детермінант зміни проникності клітин кардіоміоцитів є зниження синтезу АТФ, необхідних для підтримки цілісності мембран. Показано, що за фізичного навантаження виникає ішемія та клітинний ацидоз, пероксидація і порушення іонної рівноваги, що є причиною розвитку електрофізіологічної та функціональної

дисфункції міокарда (Gondim et al., 2009; Räsänen et al., 1996).

Гіперлактатемія, що виникає в коней під час фізичного навантаження викликає зміни проникності м'язових клітин та вихід ферментів у кров. Креатинкіназа і молочна кислота позитивно пов'язані, оскільки показано вплив лактату на підвищену проникність мембран м'язових клітин (Harris et al., 1998).

Креатинкіназа (креатинфосфокіназа, КК) являє собою фермент, що каталізує з АТФ і креатину високоенергетичне з'єднання креатинфосфат, який витрачається організмом при фізичному навантаженні (Wanderley et al., 2015). Фермент локалізується в клітинах серцевого м'яза, скелетної мускулатури, головного мозку. КК швидко вивільняється з м'язів після пошкодження, з піковою активністю через 4–12 год. Навпаки, АсАТ і ЛДГ знаходяться в більшості м'яких тканин, з піковою концентрацією через 24 год (Harris, 1998).

У сироватці крові спортивних коней після фізичного навантаження підвищувалася активність креатинкінази: в тварин української верхової породи на 18,7% вище порівняно з показниками до навантаження, ганноверської та вестфальської порід – на 17,3% та 17,4 %, відповідно. В коней ганноверської породи різниця була вірогідною вищою ($p < 0,05$; рис. 1) порівняно з показниками до навантаження.

Креатинкіназа знаходиться у високій концентрації в тканинах, що вимагають високої енергії, зокрема у м'язах, а гіперферментемію пов'язують з їх пошкодженням (Ibanez et al., 2001).

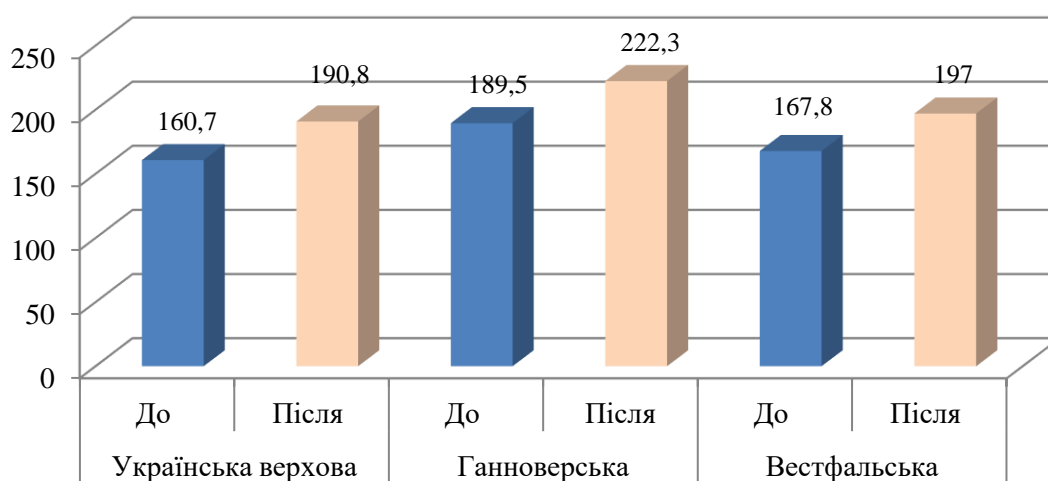


Рис. 1. Активність КК у сироватці крові спортивних коней до та після фізичного навантаження, од/л

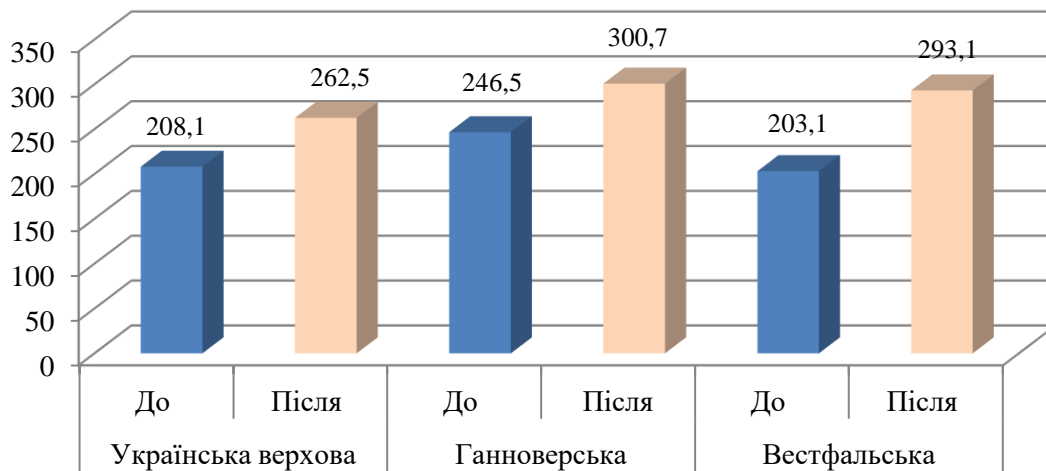


Рис. 2. Активність КК-МВ у сироватці крові спортивних коней до та після фізичного навантаження, од/л

Ізольоване визначення в крові активності загальної КК для діагностики інфаркту міокарда (ІМ) у людей в даний час визнано недоцільним через високий вміст цього ферменту в скелетних м'язах. Фермент КК складається з підгрупи М (м'язовий тип) і В (мозковий тип). Ці підгрупи об'єднують 3 ізоформи: КК-ММ (м'язова фракція), КК-ВВ (мозкова фракція, відсутня в сироватці крові) і КК-МВ (серцева фракція). Остання ізоформа у великих концентраціях присутня в серцевому м'язі (Antman et al., 2000).

Серед традиційних маркерів саме визначення активності КК-МВ до останнього часу розглядається як "золотий стандарт" в біохімічній діагностиці пошкодження міокарда. КК-МВ при ураженні міокарда з'являється в сироватці крові через 3–4 години і досягає діагностично значимого рівня через 4–6 годин. Підвищений її рівень зберігається 48–72 год (Ibanez et al., 2009). Однак, результати останніх досліджень показали, що кардіоспецифічність КК-МВ не абсолютна, і це обумовлено виходом ізофермента з пошкоджених скелетних м'язів (Cavallini et al., 2005; Santos et al., 2006).

Дослідження активності серцевого ізоферменту креатинкінази (КК-МВ) у спортивних коней виявилось найбільш інформативним для діагностики пошкодження міокарда в спортивних коней. Так, після навантаження активність КК-МВ вірогідно зростала у сироватці крові коней трьох дослідних груп: української верхової ($p < 0,05$), ганноверської ($p < 0,05$) та вестфальської порід ($p < 0,001$; рис. 2).

Можна припустити, що вивільнення КК-МВ з цитозольного пулу кардіоміоцитів після тренування в коней, які знаходяться в регулярному тренінгу, може вказувати на незворотне пошкодження клітин міокарда (Kratz et al., 2002).

Нашими дослідженнями встановлено, що у спортивних коней за фізичного навантаження

наступає пошкодження саме клітин міокарда, оскільки активність КК-МВ в крові підвищується на 26,1% у тварин української верхової, 22,0% ганноверської та на 44,3% вестфальської порід, що в 1,26, 1,22 та 1,44 рази вище, відповідно, порівняно з показниками до фізичного навантаження. Активність КК у крові коней української верхової породи зростала в 1,19 рази, ганноверської та вестфальської порід – 1,17 рази; АсАТ в 1,17, 1,14 та 1,16 рази, відповідно. Тоді, як у коней при розвитку синдрому рабдоміолізу, активність КК і АсАТ збільшується в 10–900 і 5–100 разів (Valberg et al., 1993).

Активність КК-МВ необхідно визначати в поєднанні з іншими специфічними маркерами пошкодження клітин міокарда, зокрема ЛДГ-1 (Holt, 1998).

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – фермент, що локалізується в органах і тканинах у вигляді 5-ти ізоферментів: ЛДГ-1 і ЛДГ-2 в основному присутні в серцевому м'язі і нирках (ЛДГ-1 називають ще гідроксibuтратдегідрогеназа); ЛДГ-3 – в підшлунковій залозі, легеневій тканині, наднирниках; ізоферменти ЛДГ-4 і ЛДГ-5 – у м'язовій тканині й печінці (Maksymovych and Slivinska, 2015).

У спортивних коней після фізичного навантаження у крові зростала активність ЛДГ: у тварин української верхової породи на 10,4%, ганноверської – 11,5% ($p < 0,05$) та вестфальської порід на 25,8% ($p < 0,05$; рис. 3).

Після фізичного навантаження в сироватці крові спортивних коней також зростала активність гідроксибутиратдегідрогенази (ЛДГ-1), проте підвищення було менш виражене порівняно із показниками КК-МВ. Так, активність гідроксибутиратдегідрогенази у сироватці крові коней української верхової породи підвищувалася на 12,4%, ганноверської – 9,0% та вестфальської породи – 22,2% ($p < 0,05$; рис. 4).

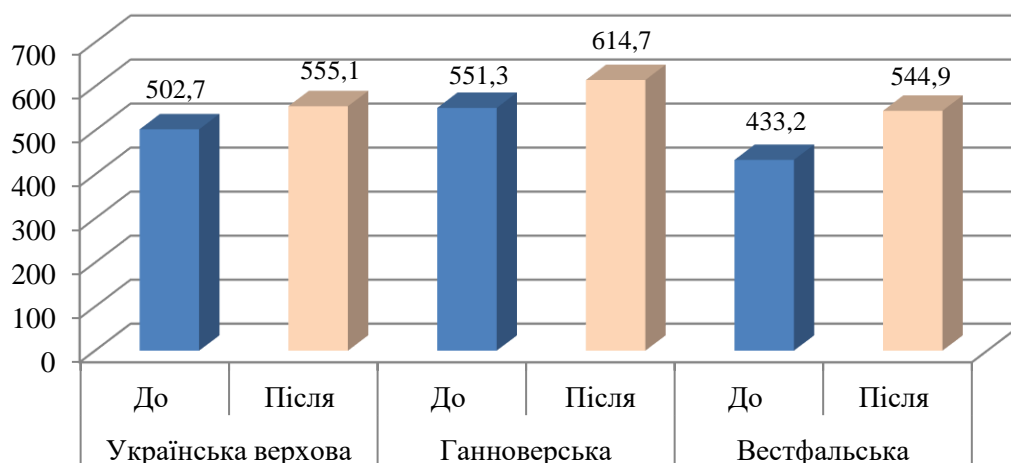


Рис. 3. Активність ЛДГ у сироватці крові спортивних коней до та після фізичного навантаження, од/л

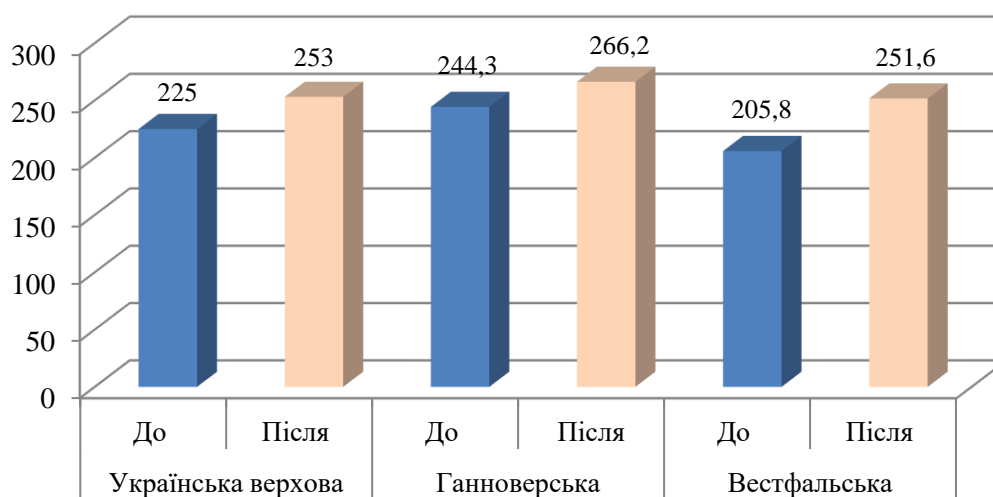


Рис. 4. Активність ЛДГ-1 у сироватці крові спортивних коней до та після фізичного навантаження, од/л

Міокардіодистрофія може виникати при хворобах, за яких порушуються процеси клітинного дихання, окисного фосфорилування і трансмембранного обміну катіонів, в зв'язку з чим знижується утворення енергії в міокарді і ефективність її використання функціонуючими структурами серцевого м'яза. Така етіологія має МКД за порушення електролітного балансу (Tarmonova and Shutov, 2007). Попередніми дослідженнями встановлено, що у спортивних коней після фізичного навантаження у сироватці крові вірогідно знижується вміст натрію та калію, що є причиною розвитку електролітного дисбалансу (Максумович, 2017). Показано, що збільшення вмісту загального білка (дегідратація), концентрації сечовини та креатиніну (уремічний синдром), зниження вмісту натрію та калію (електролітний дисбаланс) можуть слугувати для ранньої діагностики метаболічного синдрому в коней за фізичного перетренування (Максумович and Slivinska, 2017).

Підвищення активності АсАТ, КК, КК-МВ, ЛДГ і ЛДГ-1 (синдром цитолізу) можна використовувати для діагностики та диференціальної діагностики захворювань міокарда та скелетних м'язів у коней.

Висновок

1. Після фізичного навантаження у сироватці крові спортивних коней підвищується активність АсАТ та ЛДГ, встановлена тенденція до підвищення активності креатинкінази.
2. Специфічним маркером пошкодження міокарда в спортивних коней виявлено КК-МВ, оскільки її активність вірогідно зростала в усіх дослідних групах тварин.
3. Менш специфічним маркером міокардіодистрофії у спортивних коней була активність гідроксибутиратдегідрогенази, оскільки вірогідна різниця встановлена лише в коней вестфальської породи.
4. Дослідження активності АсАТ, КК і КК-МВ в коней може слугувати для диференціальної

діагностики синдрому рабдоміолізу та пошкодження клітин серцевого м'язу, зокрема за міокардіодистрофії.

5. Отримані результати можуть використовуватися для діагностики хвороб серця та слугувати у подальшому для вивчення патогенезу захворювань міокарда у коней.

References

- Antman, E., Bassand, J.-P., Klein, W., Ohman, M., Lopez Sendon, J. L., Rydén, L., ... Tendera, M. (2000). Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 959–969.
- Allan S. Jaffe, Jan Ravkilde, Robert Roberts, Ulf Naslund, Fred S. Apple, Marcello Galvani & Hugo Katus. (2000). It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 102 (11), 1216–1220.
- Amosova, E. N. (2000). Metabolicheskaja terapija povrezhdenija miokarda, obuslovlennogo ishemiej: novyj podhod k lecheniju ishemicheskoj bolezni serdca i serdechnoj nedostatochnosti. *Ukrainian Cardiology Journal*, 4, 85–92. (in Ukrainian)
- Begg, L., Hoffmann, K., & Begg, A. (2006). Serum and plasma cardiac troponin I concentrations in clinically normal Thoroughbreds in training in Australia. *Australian Veterinary Journal*, 84 (9), 336–337.
- Bergero, D., Assenza, A., & Caola, G. (2005). Contribution to our knowledge of the physiology and metabolism of endurance horses. *Livestock Production Science*, 92(2), 167–176.
- Böhm, M., Voors, A. A., Ketelslegers, J.-M., Schirmer, S. H., Turgonyi, E., Bramlage, P., & Zannad, F. (2011). Biomarkers: optimizing treatment guidance in heart failure. *Clinical Research in Cardiology*, 100(11), 973–981.
- Buergelt, C. D., & Buergelt, C. D. (2003). Equine cardiovascular pathology: an overview. *Animal Health Research Reviews*, 4(2), 109–129.
- Cavallini, C., Rugolotto, M. & Savonitto, S. (2005). Prognostic significance of creatine kinase release after percutaneous coronary intervention. *Italian Heart Journal*, 6 (6), 522–529.
- Charnaja, M.A., Dement'eva, I.I., Morozov, Ju.A. & Gladysheva, V.G. (2010). Kardiospecifichnye biomarkery v kardiologii i kardiokirurgii. Chast' 1. Obshhaja charakteristika biomarkerov. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*, 3, 26–33. (in Russian)
- Christenson, R.H., Apple, F.S., Morgan, D.L., Alonzoana, G.L., Mascotti, K., Olson, M., McCormack, R.T., Wians, F.H., Keffer, J.H. & Duh S.H. (1998). Cardiac troponin I measurement with the ACCESS (R) immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clinical Chemistry*, 44, 52–60.
- Dimopoulos, K., Diller, G.-P., Giannakoulas, G., Petraco, R., Chamaidi, A., Karaoli, E., ... Gatzoulis, M. A. (2009). Anemia in Adults With Congenital Heart Disease Relates to Adverse Outcome. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(22), 2093–2100.
- Evans, G. O. (1991). Biochemical assessment of cardiac function and damage in animal species A Review of the Current Approach of the Academic, Governmental and Industrial Institutions Represented by the Animal Clinical Chemistry Association. *Journal of Applied Toxicology*, 11(1), 15–21.
- Gondim, F. J., Zoppi, C. C., dos Reis Silveira, L., Pereira-da-Silva, L., & Vaz de Macedo, D. (2009). Possible Relationship Between Performance and Oxidative Stress in Endurance Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(4), 206–212.
- Greco, D.S., Biller, B. & Van Liew, C.H. (2003). Measurement of plasma atrial peptide as an indicator of prognosis in dogs with cardiac disease. *Canadian Veterinary Journal*, 44, 293–297.
- Harris, P.A. (1998). *Equine rhabdomyolysis syndrome*. In: Metabolic and Endocrine Problems of the Horse, Ed: T. Watson, W.B. Saunders Co., Philadelphia. 75–90.
- Harris, P. A., Marlin, D. J., & Gray, J. (1998). Plasma aspartate aminotransferase and creatine kinase activities in thoroughbred racehorses in relation to age, sex, exercise and training. *The Veterinary Journal*, 155(3), 295–304.
- Holt, D. W. (1998). Pre-Clinical Application of Markers of Myocardial Damage. *Myocardial Damage*, 201–211.
- Ibáñez, J., Sobrado, R., Rivero, M., Olite, J., Idoate, I., Berrozpe, I., Arina, E., Metola, L., & Sesma, J. (2009). Utilidad de la troponina-I, CPK-MB y mioglobina en el diagnóstico del infarto de miocardio y de los procesos de necrosis muscular de origen no cardiaco. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 24(1), 15-23.
- Kratz, A., Lewandrowski, K. B., Siegel, A. J., Chun, K. Y., Flood, J. G., Van Cott, E. M., & Lee-Lewandrowski, E. (2002). Effect of Marathon Running on Hematologic and Biochemical Laboratory Parameters, Including Cardiac Markers. *American Journal of Clinical Pathology*, 118(6), 856–863.
- Leont'eva, I.V. Suhorukov, V.S. & Kljuchnikov, S.O. (2004). *Mitochondrial'naja disfunkcija pri kardiomiopatiyah u detej*. Lekcii po pediatrii. 4. Kardiologija. Moskva. (in Russian)
- Lishnevskaja, V. Ju. (2008). Metabolicheskaja terapija pri IBS – iz proshlogo v budushhee. *Consilium Medicum Ukraina*, 1, 34–39. (in Russian)
- Löfberg, M. (1995). Myosin Heavy-Chain Fragments and Cardiac Troponins in the Serum in Rhabdomyolysis. *Archives of Neurology*, 52(12), 1210.
- Lyzlova, S. N. & Stefanova, V. E. (1994). Kreatinkinaza kak pokazatel' funkcional'nogo sostojanija organizma. *Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*, 80 (9), 155–162. (in Russian)
- Maksymovych, I. (2017). Exchange of electrolytes in sports horse for exercise. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 19(77), 100–104.
- Maksymovych, I. A., & Slivinska, L. G. (2017). Metabolic syndrome of horses during physical activity (diagnostics criteria). *The Animal Biology*, 19(4), 36–42.
- Maksymovych, I., & Slivinska, L. (2015). Diagnostic value of blood biomarkers for heart disease in horses. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 17(1), 100-106.

- Paleev, N.R. & Levina L.I. (1991). *Nekoronarogennye zaboljevanija serdca: miokardity, kardiomiopatii, distrofii miokarda*. Diagnostika i lechenie vnutrennih boleznej: rukovodstvo. Ed. F.I. Komarova. Medicine. Moscow (in Russian).
- Phillips, W., Giguere, S., Franklin, R.P., Hernandez, J., Adin, D., Peloso, J.G. (2003). Cardiac troponin I in pastured and racetraining thoroughbred horses. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 17, 597–599.
- Räsänen, L. A., Wiitanen, P. A. S., Lilius, E.-M., Hyypä, S., & Pösö, A. R. (1996). Accumulation of uric acid in plasma after repeated bouts of exercise in the horse. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 114(2), 139–144.
- Sangadzhieva, V. Sh. (2008). Kliniko-biohimicheskie osobennosti serdechnoj dejatel'nosti u detej doshkol'nogo vozrasta, chasto bolejšihh respiratornymi zaboljevanijami. *Extended abstract of candidates thesis*. Astrahan' (in Russian).
- Santos, E. S. dos, Pereira, M. P., Minuzzo, L., Moreira, D. A. R., Ramos, R., Avezum, Á., ... Piegas, L. S. (2006). Cardioversão elétrica e lesão miocárdica: avaliação pelos novos marcadores de injúria cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 86(3).
- Singh, T.P., Nigam, A.K., Gupta, A.K. & Singh, B. (2011). Cardiac Biomarkers: When to Test? Physician Perspective. *JACM*, 12 (2), 117–121.
- Sribhen, C., Sithichaiyakul, A., Kongpiromchean, Y., Sribhen, K. (2007). Influence of Training Exercise on Clinical Plasma Chemistry Parameters and Cardiac Markers in Race Horses. *Kasetsart Journal (Nat. Sci.)*, 41, 478–483.
- Tarmonova, L.Ju. & Shutov, A.M. (2007). Anemija i disfunkcija poček u bol'nyh pozhilogo i staršeskiego vozrasta s diastolicheskoj serdečnoj nedostatočnost'ju. *Kliničeskaja gerontologija*, 13 (11), 8–12. (in Russian)
- Valberg, S., Jonsson, L., Lindholm, A., & Holmgren, N. (1993). Muscle histopathology and plasma aspartate aminotransferase, creatine kinase and myoglobin changes with exercise in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Equine Veterinary Journal*, 25(1), 11–16.
- Van Der Vekens, N., Decloedt, A., De Clercq, D., Verheyen, T., Van Loon, G. (2012). The use of cardiac biomarkers in veterinary medicine: the equine perspective. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 81, 319–327.
- Wanderley, E. K., da Silva Cavalcante Bem, B., Melo, S. K. M., Gonzalez, J. C., Cordeiro Manso, H. E. C. C., & Manso Filho, H. C. (2015). Hematological and Biochemical Changes in Mangalarga Marchador Horses After a Four-Beat Gait Challenge in Three Different Distances. *Journal of Equine Veterinary Science*, 35(4), 259–263.
- Zaninotto, M., Altinier, S., Lachin, M., Carraro, P., Plebani, M. (1996). Fluoroenzymometric method to measure cardiac troponin I in serum of patients with myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 42 (9), 1460–1466.
-