



Uzroci upale ahilove tetive u životinja

Causes of Achilles tendon inflammation in animals

Pećin, M.^{1*}, T. Kostanjšak², N. Ivkić²

Sažetak

Uzroci upala Ahilove tetive u životinja mogu biti traumatske i atraumatske prirode. Patološke promjene u smislu upale mogu se dogoditi na čitavoj tetivi, bilo na prijelazu prema mišiću, na samoj ovojnici bilo na hvatištu Ahilove tetive za petnu kost. Etiologija upalnog procesa u samoj tetivi raznovrsna je, najčešće je traumatske, odnosno mikrotraumatske, metaboličke i, rjeđe, infektivne prirode. Djelovanjem različitih čimbenika, poput citokina interleukina-1, prostaglandina, dušikova oksida i metaloproteinaza, nastaje degradacija stanične i vlaknaste strukture tetiva. Degradacija je okarakterizirana kao slabljenje biomehaničkih svojstava tetive te smanjenje elastičnosti uz povećanu plastičnost i krutost te promjene u gustoći i debljini kolagenih vlakana koja postaju tanja. Nastaju promjene u sastavu i omjeru kolagena te izgledu vlakana karakteristične za tendinopatije. Poznavanje etiologije i čimbenika nastanka upale Ahilove tetive u životinja važno je za pravodobno prepoznavanje znakova upale, sprečavanje nastanka kroničnog oblika upala i njihovo liječenje. Za uspješno i brzo liječenje upale tetive liječenje treba započeti u što ranijoj fazi. Ako upalno stanje traje, nastaju oštećenja, a upala prelazi u subakutni ili kronični oblik. U slučaju da upala prelazi na hvatište tetive, nastaje upalno stanje - entezitis. Tkivo takve tetive je degenerativno promijenjeno i slabije opskrbljeno krvlju. Uz nakupljanje stranih tvari, poput kalcijevih soli, stvaraju se kalcifikati. Tetiva gubi svoju karakterističnu histološku građu i biomehanička svojstva, a svaki pokret postaje izvor bola. U ovom je radu sažeto prikazana problematika tendinopatija Ahilove tetive u životinja.

Abstract

Causes of Achilles tendon injury in animals may be traumatic or atraumatic. Pathological changes in relation to the inflammation may occur throughout the entire tendon, either at the transition towards the muscle, on the tendon sheath itself, or on the site of the *Achilles tendon insertion* into the back of the heel bone. The etiology of the inflammatory process in the tendon itself is diverse, most commonly it is traumatic, or microtraumatic, metabolic or, less commonly, infective. By the action of numerous factors such as cytokine interleukin-1, prostaglandin, nitric oxide and metalloproteinase, the cellular and fibrous structure of the tendon is degraded. Degradation is characterized as the weakening of the biomechanical properties of the tendon and reduced elasticity, while plasticity and stiffness increase. Changes in the thickness and density of the collagen fibres occurs and the fibres become thinner. Changes in composition, collagen ratio and the appearance of the fibres are characteristic of tendinopathies. Knowing the etiology and the cause of the Achilles tendon inflammation in animals is important for timely recognition of signs of inflammation, prevention of chronic inflammation and successful treatment. For successful and quick treatment of tendon inflammation it is crucial to start treatment in the early stages. If the inflammatory condition continues it causes damage, and the inflammation passes into a subacute or chronic form. In cases when the inflammation transits to the Achilles tendon insertion it forms an inflammatory state, called enthesitis. The tissue of this tendon is degenerately changed, less well-supplied with blood, with the accumulation of foreign substances, such as calcium salts and calcifications. The tendon loses its characteristic histological structure and biomechanical properties, and each movement becomes a source of pain. This paper summarizes the problems of Achilles tendon tendinopathy in animals.

¹dr. sc. Marko Pećin, Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
²Tara Kostanjšak, Niko Ivkić, studenti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

*e-mail:
mpecin@vef.hr

Ključne riječi: Ahilova tetiva, upala, uzročni čimbenici

Key words: coronary arteries, sheep, polyurethane mixture

UVOD

Uzroci ozljede Ahilove tetive u životinja mogu biti traumatske i atraumatske prirode. Od traumatskih su ozljeda najčešće laceracije, traume tupim i oštrim predmetima, naglo istezanje i povlačenje, pad s visine te ugrizi. Ozljede atraumatske prirode, odnosno kronične i degenerativne upalne promjene, nastaju zbog uzastopnog stresa i prekomjernog rastezanja, osobito u sportskih pasa i konja, ili kao posljedica nepravilna ili nedovoljna liječenja akutnih upalnih stanja.

Patološke promjene u smislu upale mogu se dogoditi na čitavoj tetivi, bilo na prijelazu prema mišiću, na samoj ovojnici bilo na hvatištu Ahilove tetive za petnu kost. Česta je lokalizacija burza u području hvatišta Ahilove tetive na petnoj kosti. Upalu tetiva, s obzirom na tijek, možemo podijeliti na akutnu, subakutnu i kroničnu upalu. Pri akutnoj upali bol je izražen, tetive su na palpaciju temperirane, okolno je tkivo otečeno, a pri jačim se pokretima bol povećava. Odmorom i mirovanjem bolnost se povlači. Takvo stanje može nastati naglo te trajati i do nekoliko dana. Liječenje akutnih upala sastoji se od mirovanja, hladnih obloga i kriomasaže radi smanjenja otoka i bola, primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, analgetika te steroida. Pravilno bandažiranje može osigurati dodatnu stabilnost. Za uspješno i brzo liječenje upale tetive liječenje treba započeti u što ranijoj fazi. Ako upalno stanje traje dulje vremena, nastaju oštećenja i upala prelazi u subakutni ili kronični oblik. Subakutni oblik upale dolazi nakon akutne upale, pri čemu organizam pokušava samostalno završiti popravak oštećenog dijela sintezom novih kolagenih vlakana te njihovim ulaganjem na mjesta oštećenja tetiva. To može potrajati tjednima ili čak mjesecima i većinom završi potpunim cijeljenjem. Ako je taj složeni proces prekinut ili usporen, nastaje kronični oblik upale. Kronično upalno stanje teško je okarakterizirati kao kroničnu upalu, već je to rezultat neuspješnog pokušaja organizma da zacijeli akutne ozljede tetive. Kronične upale Ahilove tetive obično se šire s tetive i peritenonija na burzu. Na hvatištu tetive vidljivo je vretenasto zadebljanje koje je bolno na pritisak. Ako upala prelazi na hvatište tetive, nastaje upalno stanje entezitis. Tkivo takve tetive je degenerativno

promijenjeno i slabije opskrbljeno krvlju uz nakupljanje stranih tvari poput kalcijevih soli te se stvaraju kalcifikati. Tada se mogu palpirati čvorčići i zadebljanja u predjelu tetive neposredno iznad petne kosti. Ultrazvučnim su pregledom kalcifikati jasno vidljivi. Tetiva gubi svoju karakterističnu histološku građu i biomehanička svojstva, a svaki pokret postaje izvor bola. Bol se pojavljuje na početku aktivnosti i prisutan je ili se pojačava tijekom aktivnosti. Kronična upala Ahilove tetive kliničarima je velik izazov u liječenju i često zahtijeva operacijsko liječenje uz reseciranje promijenjenog tkiva tetive, uključujući i burzu. Posljedica takvog stanja je dug i neizvjestan oporavak.

TENDINITIS

Tendinitis je upala u mišićnim tetivama, najčešće na mjestima njihovih hvatišta na kostima. Ako se upalni proces prenese na sinovijalne ovojnice tetiva, dolazi do tenosinovitisa ili tenovaginitisa. Lokalizacija upalnog procesa na mjestu spoja tetiva za kost s istodobnom upalnom reakcijom periosta jest stanje koje nazivamo tenoperiostitis. Nastanku tendinitisa pogoduje anatomska građa tetiva. Naime, histološko-anatomski gledano tetive su građene od mnoštva debelih kolagenih fibrila i vrlo malog broja vezivnotkivnih stanica upletenih u snopove spomenutih fibrila. Vrlo je važno spomenuti oskudnu vaskularizaciju tetiva koja ovisi o pokretima tetive. Sama je tetiva smještena u vezivnotkivnoj ovojnici, tzv. peritenoniju, koja podupire tetivu pri kontrakciji i omogućuje lakše kretanje. Tetivna ovojnica ili peritenonij sastavljena je od dvaju sinovijalnih listova – unutarnjeg uz tetivu, visceralnog endotenonija i spojnog lista epitenonija. Tetiva se s jedne strane pripaja za koštane grebene, spajajući se s periostom, a s druge, mišićne strane prelazi u perimizij, iz kojega se produljuje u mišićne fascije. Oskudne krvne žile prodiru s obaju krajeva u tetive. Prehrani tetiva pomažu mehanički pokreti, što njihovoj aktivnosti, odnosno inaktivnosti daje na važnosti. Postoji mogućnost brze atrofije tetiva uz gubitak biomehaničkih svojstava kao posljedice dulje neaktivnosti. U pokušajima na životinjama vježbanje je pojačalo vučnu čvrstoću i elastičnost tetiva, a povećalo težinu i promjer tetive (Kannus i sur., 1997.).

Etiologija upale

Etiologija upalnog procesa u samoj je tetivi raznovrsna; najčešće je traumatske odnosno mikrotraumatske, metaboličke i, rjeđe, infektivne prirode. Uloga unutarnjih (intrinzičnih) čimbenika upale i degeneracije tetiva još uvijek nije razjašnjena. Smatra se da je prekomjerna upotreba tetive okidač, odnosno mikrorupture vlakana koje pritom nastaju aktiviraju razne molekule od kojih neke potiču cijeljenje, dok druge, poput proupalnih citokina, djeluju kao čimbenici upalnog stanja i bolesti (Abate i sur., 2009.). Upalni se proces razvija u tetivnoj ovojnici, u njezinu omotaču peritenoniju, i to na njegovoj unutarnjoj strani, u endotenoniju. Upala dovodi do stvaranja fibroznog tkiva i zadebljanja tetivnih ovojnica. Tako se formira fibrozni prsten oko tetiva koji se steže i, ovisno o veličini stvorenoga vezivnog tkiva, umanjuje ili sprečava njezino kretanje i time narušava funkciju tetive.

Mišićne su tetive pri pokretima izložene rastezanju, osobito pri velikom fizičkom naporu ili pri nezgodnim pokretima, što može dovesti do sitnih erozija ili mjestimičnih mikroskopski vidljivih pukotina u njima. Zbog njihove slabe vaskularizacije na erodiranim ili napuknutim mjestima lako se stvaraju mala nekrotična žarišta u kojima se vrlo brzo i lako talože kalcijeve soli. Taj, u početku običan tendinitis, praćen lakšim i podnošljivim bolom te djelomično ograničenim pokretima, može poslije, zbog neposredne blizine sinovijalne burze, dovesti do akutnog burzitisa. Upala lako prelazi s tetive na burzu, što se očituje ograničenjem aktivnih i pasivnih pokreta uz izraženu bolnost pri njihovu izvodeњу. Što je tetiva starija, njezina je degradacija brža, kao posljedica promjena u svojstvima kolagena, primarno nastalih zbog umanjene regeneracije, količine vode i opskrbe krvlju (Ippolito i sur., 1980.). Degradacija je okarakterizirana kao slabljenje biomehaničkih svojstava tetive te smanjenje elastičnosti uz povećanu plastičnost i krutost. Starenjem organizma u udovima je smanjena opskrba krvlju, što uzrokuje umanjenu regeneraciju i slabljenje tetive. Tetive postaju sklonije upalama ili puknućima.

Tetive su visokoelastična tkiva koja pod djelovanjem stresa pri opterećenju pokazuju sposobnost blagog opuštanja i postupne deformacije (Viidik, 1996.). One odgovaraju na

ponavljajuće preopterećenje preko praga svojih fizioloških mogućnosti upalom tetivne ovojnice ili degeneracijom tijela tetive, ili čak oboje (Benazzo i Maffulli, 2000.). Različiti stres izaziva različite ozljede i odgovore tkiva. Ozljede mogu nastati i pri ponavljanju fizioloških pokreta na granici mogućnosti tetiva pri čemu dolazi do kumulacije mikrotrauma. Takva tetiva ne može odgovarajuće cijeliti (Selvanetti i sur., 1997.). Normalno opterećene tetive tijekom duljeg vremena mogu se oduprijeti upalama jer reparacija tkiva prati zahtjeve mikroskopski malih ozljeda koje pritom nastaju (Archambault i sur., 2001.). Studije na tetivama kunića pokazuju da ako nema drugih pogodovnih čimbenika, poput bolesnih stanja, starosti ili stresa, tetive normalno cijele unatoč dugotrajnoj izloženosti opterećenju unutar fizioloških granica. Mikrotrauma može uzrokovati neprirodno opterećivanje tetive na određenim mjestima, stvarajući jače trenje između fibrila i posljedično ozljedu vlakana.. Proces regeneracije počinje od otpornih tenocita koji održavaju finu ravnotežu između proizvodnje novog i degradacije ozlijeđenoga izvanstaničnog matriksa. Ako ta ozljeda nije pravilno i pravodobno sanirana, nastaje kronična upala tetive ili njezino puknuće (Ker, 2002.). Sličnu teoriju nastanka upale tetiva dali su Fu i suradnici (2010.) koji ističu važnost neuspjelog cijeljenja ozljeda kao okidač u nastanku tendinopatija. Pritom ističu da nedostatan ili neuspjelo cijeljenje s posljedičnim promjenama u matriksu, pojačana fokalna vaskularizacija i abnormalna izraženost pojedinih citokina pridonose kliničkoj slici kroničnog bola ili rupturi tetive (slika 2). Iako nije u potpunosti razjašnjena etiologija upala tetiva, čini se da ishemija igra važnu ulogu. U umjetno stvorenoj ishemiji u Ahilovoj tetivi kunića nastala je upala tetive (Kuo i sur., 1999.). Ishemija nastaje pri rastezanju tetiva kod maksimalne opterećenosti. Pri prekidu opterećenja krv se vraća u tetivu te se oslobađaju slobodni radikali kisika (Goodship i sur., 1994.), što može uzrokovati ozljedu tetive (Bestwick i Maffulli, 2000.). Upala i degeneracija djeluju zajedno u patogenezi tendinopatija (Abate i sur., 2009.).

Fizikalni, stanični i kemijski čimbenici upale

Peroksiredoksin 5 važan je enzim antioksidans koji štiti stanice od reaktivnih radikala



Slika 1. Shematski prikaz prilagodbe Leadbetterova „začaranog kruga“ nastanka tendinopatija. Preuzeto od KHAN i sur. (1999.).

kisika. Pronađen je u stanicama svih sisavaca. Prisutan je i u tenocitima u velikoj količini pri ozljedi tkiva tetive. Iz toga se može zaključiti da je uloga slobodnih radikala kisika važna u ozljedi tetive. Hipoksija sama može uzrokovati degeneraciju jer se tetive koriste energijom iz oksidacijskih procesa održavajući razinu ATP-a u stanicama (Birch i sur., 1997.).

Kretanjem tetive pohranjuju energiju pri čemu se 5 – 10 % energije pretvara u toplinu (Ker, 1981.). Kod galopirajućeg konja u tetivi površinskog sagibača prstiju (*m. flexor digitorum superficialis*) temperatura može porasti do 45 °C (Wilson i Goodship, 1994.). Pri toj temperaturi, ako je prisutna tijekom duljeg razdoblja, dolazi do ozljede i smrti tenocita s posljedičnom degeneracijom (Birch i sur., 1997.). U studijama na životinjskom modelu lokalna primjena citokina i upalnih prostaglandina uzrokovala je histološki vidljivu upalu tetive. Upalni učinak prostaglandina (PGE1) na tkivo tetive proučavali su Sullo i suradnici (2001.). Primijetili su da su Ahilove tetive štakora nakon izlaganja prostaglandinu pokazivale histološki vidljive znakove upale. Upala je trajala 35 dana istraživanja uz povećano stvaranje fibroza unutar paratenonija te izražene priraslice i degeneraciju unutar tetiva. Shematski prikaz teoretskog modela „začaranog kruga“ u tendinozama prikazan je na slici 1.

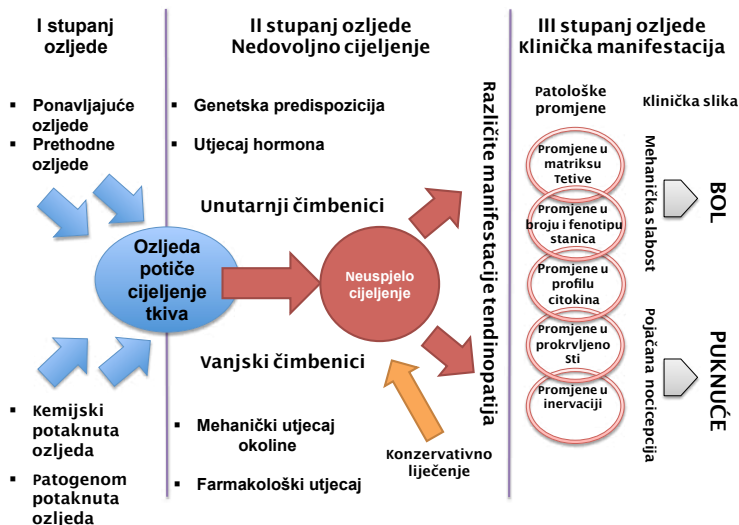
Čimbenik nekroze tumora (TNF) i interleukin-1 (IL-1) sinergistički stimuliraju proizvodnju prostaglandina E2 (PGE2) iz amni-

onskih stanica *in vitro* (Bry i sur., 1993.). Koncentracija PGE2 povećava se u fibroblastima Ahilovih tetiva kunića nakon ozljede i ponavljanja mehaničkog opterećenja. Povećana količina PGE2 u Ahilovoj tetivi kunića može dovesti do smanjenja količine kolagena tipa I i povećavanja kolagena tipa III (Li i sur., 2012.) uz promjene u gustoći i debljini kolagenih vlakana koja postaju tanja. Promjene u sastavu i omjeru kolagena te izgledu vlakana karakteristične su u tendinopatijama.

Česta nefiziološka rastezanja tetiva uzrokuju rast PGE2 u tenocitima u patelarnom ligamentu u ljudi (Wang i sur., 2013.) i pojačavaju lučenje IL-1 i IL-6 uz povećanu izraženost mRNA za ciklogenoksigenu 2 (COX-2), matriks metaloproteinaze 1 (MMP-1) i matriks-metaloproteinaze 3 (MMP-3) (Tsuzaki i sur., 2003.). IL-1 pri rastezanju Ahilove tetive u kunića uzrokuje pojačanu razinu MMP-3 (Archambault i sur., 2002.). Stoga, može se zaključiti da učestala mehanička stimulacija tetiva uzrokuje pojačanu proizvodnju citokina i upalnih prostaglandina koji mogu biti medijatori tendinopatija. Djelovanjem antagonista IL-1 lokalno može se poništiti djelovanje tog citokina te time smanjiti upalu Ahilovih tetiva i ubrzati njihovo cijeljenje (Pećin i sur., 2017.).

Upotreba nekih antibiotika iz skupine flourokinolona može uzrokovati lučenje MMP-3 preko IL-1 i povezuje se s nastankom tendinopatija (Corps i sur., 2002.). Flourokinoloni inhibiraju

Slika 2. Teorija neuspjelog cijeljenja kao uzrok tendinopatija. Preuzeto od FU i sur. (2010.).



metabolizam tenocita, smanjuju proliferaciju kolagena i sintezu izvanstaničnog matriksa te mogu pridonijeti stvaranju upalnih promjena u tetivi. Ciprofloksacin može selektivno pojačati izraženost MMP-a u tenocitima te time ugroziti mikrostrukturu i cjelovitost tetive (Corps i sur., 2002.). Metaloproteinaze su proteolitički enzimi. Klasificirani su s obzirom na supstrat koji razgrađuju, specifičnost i primarnu strukturu. Imaju sposobnost degradiranja strukture izvanstaničnog matriksa i remodeliranje tkiva (Birkedahl-Hansen, 1995.). U kunića koji su služili kao model ozljede *musculus supraspinatus* izmjereno je povećanje MMP-2 uz izraženu aktivnost TIMP-1 (*tissue inhibitor of MMP-1*, tkivni inhibitor MMP-1) (Choi i sur., 2002.). U ljudi je pak pri ozljedi rotatorne manžete primijećeno povećanje aktivnosti MMP-1 i MMP-3 i smanjenje aktivnosti TIMP-2, 3 i 4 (Lo i sur., 2004.). Istraživanja mehaničkog opterećenja tetiva pokazala su da različita naprezanja uzrokuju otpuštanje različitih citokina. Primjerice, pri puknuću tetive i pri upali moguća je aktivnost različitih metaloproteinaza (Nagase i sur., 2006.).

Soslowsky i suradnici (2000.) istraživali su učinak prekomjerne aktivnosti na biomehaničke i histološke promjene u tetiva *musculus supraspinatus* u štakora. Štakori su bili izloženi prekomjernoj aktivnosti u obliku trčanja tijekom 16 tjedana. Nakon tog razdoblja primijećene su promjene u povećanoj staničnosti i smanjenoj uzdužnoj orijentaciji kolagenih vlakana. Vlakna

su bila zadebljana na presjeku (gotovo 1,5 puta nakon 16 tjedana), smanjene elastičnosti i smanjene otpornosti na vlačne sile za 50 %. Slične su promjene vidljive u tendinopatijama ljudi. Wang i suradnici (2013.) također su prikazali učinke prekomjernog korištenja i uzastopnog fiziološkog rastezanja te utjecaj uzastopnih kružnih pokreta bez opterećenja Ahilovih tetiva na modelu kunića. Primijećena je histološka promjena strukture tetiva već nakon šest dana. Položaj kolagenih vlakana više nije bio paralelan, već blago valovit, uz promjenu oblika tenocita. Promjene su bile izraženije nakon 14 dana istraživanja, gdje su primijećene razlike u organizaciji kolagenih vlakana i njihovu položaju, uz promjene oblika tenocita koji su izgubili vretenasti i dobili više obli oblik. Razmak među stanicama izraženiji je uz povećanu količinu izvanstaničnog matriksa. Promjene su karakteristične za početak tendinopatija. Stone i suradnici (1999.) primijetili su da aplikacija citokina i kolagenaza u patelarni ligament u kunića uzrokuje histološke vidljive promjene. Promjene poput povećane staničnosti, bez vidljivih promjena matriksa, uz povećano stvaranje krvnih žila te izraženu fibrozu oko tetive, bile su vidljive nakon četiri tjedna. Nakon 16 tjedana primijećena je lokalna fibroza, promjene u položaju kolagenih vlakana uz povećanu staničnost i smanjena otpornost na vlačne sile.

Dušikov monoksid (NO) slobodni je radikal kratkog poluživota, koji sudjeluje u raznim bi-

ološkim procesima te cijeljenju tetiva. Nastaje iz aminokiseline L-arginina djelovanjem enzima oksid-sintaze i sudjeluje u stvaranju novih krvnih žila i vazodilataciji. Primijećeno je da se razina dušikova monoksida povećava u drugom tjednu nakon ozljede tetiva u štakora i vraća se u normalne vrijednosti nakon dva tjedna (Murrell i sur., 1997.). Iako se inhibicijom IL-1 smanjuje stres tkiva izazvan dušikovim monoksidom (Ikonomidis i sur., 2008.), potpunim blokiranjem enzima odgovornog za sintezu dušikova monoksida usporava se cijeljenje tetive.

Prekomjerno mehaničko opterećenje i upalni citokini zajedničkim djelovanjem potiču jače uništavanje izvanstaničnog matriksa u tetivama kunića otpuštanjem metaloproteinaza, više nego mehaničko opterećenje i upala (Archambault i sur., 2002.). Nemogućnost prilagodbe prekomjernom opterećenju može dovesti do otpuštanja citokina u tenocitima i do promjena u aktivnosti stanica (Leadbetter, 1992.).

ZAKLJUČAK

Temeljem navedenog jasno je da su upale Ahilove tetive ozbiljan problem ako se pravodobno ne dijagnosticiraju. Tendinopatije nisu nužno uzrokovane prekomjernim naprezanjima tetive ili mehaničkim ozljedama nego i upotrebom određenih lijekova i preparata. Prelaskom u kronični oblik, upale tetive gube svoja biološka i fizikalna svojstva, što rezultira privremenim gubitkom funkcije ili puknućem tetiva. Proučavanjem različitih složenih procesa upale tetiva možemo zaključiti da je u upalama tetiva prisutno sinergističko djelovanje više čimbenika koji međusobno mogu pojačavati upalna stanja. Otkrivanjem kemijskih i staničnih uzroka nastanka upala možemo spriječiti ili smanjiti upalu blokirajući djelovanje upravo tih čimbenika.

LITERATURA

- ARCHAMBAULT, J., M. TSUZAKI, W. HERZOG, A. J. BANES (2002): Stretch and interleukin-1beta induce matrix metalloproteinases in rabbit tenon cells in vitro. *J. Orthop. Res.* 20, 36-39.
- BENAZZO, F., N. MAFFULLI (2000): An operative approach to Achilles tendinopathy. *Sports Med. Arthroscopy Rev.* 8, 96-101.
- BESTWICK, C. S., N. MAFFULLI (2000): Reactive oxygen species and tenon problems: review and hypothesis. *Sports Med. Arthroscopy Rev.* 8, 6-16.
- BIRKEDAHN-HANSEN, H (1995): Proteolytic remodelling of extracellular matrix. *Curr. Opin. Cell Biology* 2, 728-735.
- BIRCH, H. L., G. A. RUTTER, A. E. GOODSHIP (1997): Oxidative energy metabolism in equine tenon cells. *Res. Vet. Sci.* 62, 93-97.
- BRY, K., U. LAPPALAINEN, M. HALLMAN (1993): Interleukin-1 binding and prostaglandin E2 synthesis by amnion cells in culture: regulation by tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, and interleukin-1 receptor antagonist. *Biochim. Biophys. Acta.* 1181, 31-36.
- CHOI, H. R., S. KONDO, K. HIROSE, N. ISHIGURO, Y. HASEGAWA, H. IWATA (2002): Expression and enzymatic activity of MMP-2 during healing process of the acute supraspinatus tenon tear in rabbits. *J. Orthop. Res.* 20, 927-933.
- CORPUS, A. N., R. L. HARRALL, V. A. CURRY, S. A. FENWICK, B. L. HAZLEMAN, G. P. RILEY (2002): Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1beta in human tenon-derived cells. A potential mechanism of fluoroquinolone-induced tendinopathy. *Arthritis Rheum.* 46, 3034-3040.
- FU, S. C., R. CHRISTER, Y. C. CHEUK, P. P. LUI, K. M. CHAN (2010): Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: a three-stages process. *Sports Med. Arthrosc. Rehabil. Ther. Technol.* 2, 1-12.
- GOODSHIP, A. E., H. L. BIRCH, A. M. WILSON (1994): The pathobiology and repair of tenon and ligament injury. *Vet. Clin. N. Am. Equine Pract.* 10, 323-349.
- IKONOMIDIS, I., J. P. LEKAKIS, M. NIKOLAOU i sur. (2008): Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventric-
- ABATE, M., K. G. SILBERNAGEL, C. SILJEHOLM, A. DI IORIO, D. DE AMICIS, V. SALINI, S. WERNER, R. PAGANELLI (2009): Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Res. Ther.* 11, 235
- ARCHAMBAULT, J. M., D. A. HART, W. HERZOG (2001): Response of rabbit Achilles tenon to chronic repetitive loading. *Connect Tissue Res.* 42, 13-23.

- ular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 117, 2662-2669.
- IPPOLITO, E., P. G. NATALI, F. POSTACCHINI, L. ACCINNI, C. DE MARTINO (1980): Morphological, Immunochemical, and Biochemical Study of Rabbit Achilles Tenon at Various Ages. *J. of Bone and Joint Surg.* 62-A, 583-598.
 - KANNUS, P., L. JOSZA, A. NATRI i sur. (1997): Effects of training, immobilization and remobilization on tendons. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 7, 67-71.
 - KER, R. F. (2002): The implications of the adaptable fatigue quality of tendons for their construction, repair and function. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 133, 987-1000.
 - KER, R. F. (1981): Dynamic tensile properties of plantaris tendon of sheep (*Ovis aries*). *J. Exp. Biol.* 93, 283-302.
 - KHAN, K. M., J. L. COOK, F. BONAR, P. HARCOURT, M. ASTROM (1999): Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports Med.* 27, 393-408.
 - KUO, P.L., P. C. LI, C. T. SHUN, J. S. LAI (1999): Strain measurements of rabbit Achilles tendons by ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 25, 1241-1250.
 - LEADBETTER, W. B. (1992): Cell-matrix response in tendon injury. *Clin. Sports Med.* 11, 533-578.
 - LI, H., K. TANG, Y. DENG, M. XIE, D. CHANG, X. TAO, J., XU J (2012): Effects of exogenous prostaglandin E2 on collagen content of Achilles tendon of rabbits in vivo. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 26, 352-358.
 - LO, I. K., L. L. MARCHUK, R. HOLLINSHEAD i sur. (2004): Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase mRNA levels are specifically altered in torn rotator cuff tendons. *Am. J. Sports Med.* 32, 1223-1229.
 - MURRELL, G. A., C. SZABO, J. A. HANNAFIN, D. JANG, M. M. DOLAN, X. H. DENG, D. F. MURRELL, R. F. WARREN (1997): Modulation of tendon healing by nitric oxide. *Inflamm. Res.* 46, 19-27.
 - NAGASE, H., R. VISSE, G. MURPHY (2006): Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 69, 562-573.
 - PEĆIN, M., M. KRESZINGER, S. VUKOVIĆ, M. LIPAR, O. SMOLEC, B. RADIŠIĆ, J. KOS (2017): Accelerated Achilles tendon healing with interleukin-1 receptor antagonist protein in rabbits. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 41, 118-126.
 - SELVANETTI, A., M. CIPOLLA, G. PUDDU (1997): Overuse tendon injuries: basic science and classification. *Oper. Tech. Sports Med.* 5, 110-117.
 - SOSLOWSKY, L. J., S. THOMOPOULOS, S. TUN, C. L. FLANAGAN, C. C. KEEFER, J. MASTAW i sur. (2000): Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: A histologic and biomechanical study. *J. Shoulder Elbow Surg.* 9, 79-84.
 - STONE, D., C. GREEN, U. RAO, H. AIZAWA, T. YAMAJI, C. NIY-IBIZI, G. CARLIN, S. L. WOO (1999): Cytokine-induced tendinitis: a preliminary study in rabbits. *J. Orthop. Res.* 17, 168-177.
 - SULLO, A., N. MAFFULLI, G. CAPASSO, V. TESTA (2001): The effects of prolonged peritendinous administration of PGE1 to the rat Achilles tendon: a possible animal model of chronic Achilles tendinopathy. *J. Orthop. Sci.* 6, 349-357.
 - TSUZAKI, M., G. GUYTON, W. GARRETT i sur. (2003): IL-1 β induces COX2, MMP-1, -3 and -13, ADAMTS-4, IL-1 β and IL-6 in human tendon cells. *J. Orthop. Res.* 21, 256-264.
 - VIIDIK, A. (1996): Tendons and ligaments. In: COMPER, W. (ed) *Extracellular Matrix*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, Netherlands. 1, 303-327.
 - WANG, T., L. ZHEN, E. D. ROBERT, G. BRUCE, L. EUPHEMIE i sur. (2013): Programmable Mechanical Stimulation Influences Tendon Homeostasis in a Bioreactor System. *Biotechnol Bioeng.* 110, 1495-1507.
 - WILSON, A. M., A. E. GOODSHIP (1994): Exercise-induced hyperthermia as a possible mechanism for tendon degeneration. *J. Biomech.* 27, 899-905.