

UNIwersytet PRZYRODniczy  
w LUBLINIE

Wydział Medycyny Weterynaryjnej

**lek. wet. Beata Nowicka**

*Rozprawa doktorska*

**„Wpływ desmopatii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego  
na stężenie wybranych adipokin i interleukiny – 8 we krwi koni,  
z uwzględnieniem ich aktywności fizycznej.”**

***„Impact of desmopathy of the proximal suspensory ligament on concentration  
of selected adipokines and interleukin - 8 in the blood of horses, taking  
into consideration their physical activity.”***

Rozprawa doktorska wykonana w Katedrze i Klinice Chirurgii Zwierząt Uniwersytetu  
Przyrodniczego w Lublinie

Promotor: prof. dr hab. Izabela Polkowska

Promotor pomocniczy: dr n.wet. Maciej Przewoźny

Lublin, rok 2023



*„Prawdziwie wielcy ludzie wywołują w nas poczucie, że możemy stać się wielcy.”*  
Mark Twain

Serdecznie dziękuję mojej Promotor  
Pani Profesor dr hab. n. wet. Izabeli Polkowskiej  
za poświęcony mi czas, życzliwość, zaangażowanie,  
w trakcie pisania niniejszej rozprawy.

Moim Najbliższym  
za nieocenione wsparcie, wyrozumiałość  
i nieustanne motywowanie do pracy.

Załącznik Nr 2

Oświadczenie promotora rozprawy doktorskiej

Oświadczam, że niniejsza rozprawa doktorska została przygotowana pod moim kierunkiem i stwierdzam, że spełnia ona warunki do przedstawienia jej w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego.

Data 03.04.2023.....

Podpis promotora *Urszula Polkowska*.....

Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej

Świadom/a odpowiedzialności prawnej oświadczam, że:

- niniejsza rozprawa doktorska została przygotowana przez mnie samodzielnie pod kierunkiem Promotora/ Promotorów/Promotora pomocniczego\* i nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.
- przedstawiona rozprawa doktorska nie była wcześniej przedmiotem procedur związanych z uzyskaniem stopnia naukowego.
- niniejsza wersja rozprawy doktorskiej jest tożsama z załączoną na płycie CD wersją elektroniczną.

Data 03.04.2023.....

Podpis autora *Beata Nowicka*.....

\*niepotrzebne skreślić

## SKRÓTY STOSOWANE W PRACY

|        |   |
|--------|---|
| AAEP   | American Association Equine Practitioners   |
| ALDDTF | z języka angielskiego: accessory ligament of the deep digital flexor tendon, głowa dodatkowa zginacza głębokiego palca            |
| ATP    | trifosforan adenozyiny  |
| B      | kość śródreżca III  |
| BCS    | Body Condition Scoring of Horses / Body Condition Scale   |
| BrSL   | z języka angielskiego: branches (medial and lateral) of suspensory ligament, ramiona mięśnia międzykostnego boczna i przyśrodkowa |
| BSL    | część główna mięśnia międzykostnego   |
| Ca     | wapń  |
| CD4+   | z języka angielskiego: cluster of differentiation 4 (nazwa własna)  |
| CT     | z języka angielskiego: computed tomography, tomografia komputerowa  |
| DDTF   | z języka angielskiego: Deep Digital Flexor Tendon, zginacz głęboki palca  |
| EDTA   | z języka angielskiego: ethylenediaminetetraacetic acid, kwas wersenowy  |
| FEI    | z języka angielskiego: Federation Equestre Nationale, Międzynarodowa Federacja Jeździecka   |
| Hb     | hemoglobina   |
| HPA    | oś podwzgórze-przysadka-nadnercza   |
| IFN    | interferon  |
| IL-1   | interleukina 1  |
| IL-6   | interleukina 6  |
| IL-8   | interleukina 8  |
| IRS-1  | substrat-1 receptora insuliny   |
| K      | grupa kontrolna, konie zdrowe, brak kulawizny w stępie i kłusie, brak zmian widocznych w badaniu klinicznym i radiologicznym      |
| K      | potas   |
| KM     | kończyna miedniczna   |
| KP     | kończyna piersiowa  |
| LKP    | lewa kończyna piersiowa   |
| MCH    | z języka angielskiego: mean corpuscular hemoglobin, średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej                                  |

|         |  |
|---------|--|
| MCHC    | z języka angielskiego: mean corpuscular hemoglobin concentration, średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej |
| MCV     | z języka angielskiego: mean corpuscular volume, średnia objętość krwinki czerwonej                                 |
| Me      | mediana  |
| Metac.  | z języka angielskiego: metacarpus – nadgarstek   |
| Metat.  | z języka angielskiego: metatarsus – śródstopie   |
| Min-max | zakres wartości  |
| MLR     | monocyty/limfocyty   |
| MMP     | z języka angielskiego: Matrix Metalloproteinases, metaloproteinazy macierzy  |
| MRI     | z języka angielskiego: magnetic resonance imaging - rezonans magnetyczny   |
| mRNA    | matrycowy kwas rybonukleinowy  |
| MSP     | patologie mięśniowo-szkieletowe  |
| n       | liczebność grupy   |
| Na      | sód  |
| NAD+    | Dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy   |
| NAMPT   | fosforybozylotransferaza nikotynamidu  |
| NEU     | neutrofile   |
| NK      | z języka angielskiego: Natural Killer - komórki (nazwa własna)   |
| NLR     | z języka angielskiego: neutrophil to lymphocyte ratio, stosunek neutrofilii do limfocytów                          |
| NMDA    | N-metylo-D-asparaginian glutaminianu   |
| NO      | tlenek azotu   |
| NPA     | konie niepadokowane  |
| NTR     | konie nie będące w regularnym treningu (konie niepracujące)  |
| OA      | z języka angielskiego: osteoarthritis - choroba zwyrodnieniowa stawów  |
| ob      | produkt genu otyłości w leptynemii (nazwa własna)  |
| Ob-R    | receptor leptyny   |
| OP      | osteoporoza  |
| ORT     | grupa badana, konie chore, grupa koni ze zdiagnozowaną desmopatią proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego   |
| p       | poziom istotności  |
| PA      | konie padokowane   |

|              |  |
|--------------|--|
| PKP          | prawa kończyna piersiowa   |
| Plt          | z języka angielskiego: platelet, wskaźnik liczby płytek krwi   |
| PPID         | z języka angielskiego: pituitary pars intermedia dysfunction – dysfunkcją przysadki                              |
| PSD          | z języka angielskiego: proximal suspensory desmopathy, desmopatia proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego |
| PSL          | z języka angielskiego: proximal suspensory ligament - przyczep proksymalny mięśnia międzykostnego                |
| r            | współczynnik korelacji rang Spearmana  |
| RBC          | z języka angielskiego: red blood cell - czerwone krwinki   |
| Retn         | gen rezystyny (nazwa własna)   |
| RTG          | z języka angielskiego: radiography - zdjęcia rentgenowskie   |
| RZS          | reumatoidalne zapalenie stawów   |
| SD           | odchylenia standardowe   |
| SDTF         | z języka angielskiego: superficial digital flexor tendon, zginacz powierzchniowy palca                           |
| SF           | z języka angielskiego: synovial fluid, płyn maziowy  |
| SL           | z języka angielskiego: suspensory ligament, mięsień międzykostny   |
| SP           | rasa tzw. „szlachetna półkrew”   |
| TGF- $\beta$ | z języka angielskiego: transforming growth factor $\beta$ , transformujący czynnik wzrostu beta                  |
| TLR4         | receptor Toll-like 4 (nazwa własna receptorów)   |
| TNF-alfa     | z języka angielskiego: tumor necrosis factor $\alpha$ , czynnik martwicy nowotworów                              |
| TRN          | konie będące w cyklu treningowym (konie pracujące)   |
| USG          | z języka angielskiego: ultrasonography – ultrasonografia   |
| VEGF         | z języka angielskiego: vascular endothelial growth factor, naczyniowy czynnik wzrostu                            |
| VEGFR.       | z języka angielskiego: receptors of vascular endothelial growth factor, receptory kinaz tyrozynowych             |
| WBC          | z języka angielskiego: white blood cells, krwinki białe  |
| WKKW         | Wszechstronny Konkurs Konia Wierzchowego   |
| X            | średnia arytmetyczna   |

# SPIS TREŚCI

|   |    |
|---|----|
| 1. Streszczenie.....  | 9  |
| 2. Summary .....  | 10 |
| 3. Wstęp.....   | 11 |
| 3.1. Choroby kończyn w obrębie układu mięśniowo – szkieletowego z uwzględnieniem zespołu proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego.....          | 11 |
| 3.2. Epidemiologia.....   | 12 |
| 3.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka.....  | 15 |
| 3.4. Mięsień międzykostny (SL).....   | 17 |
| 3.4.1 Charakterystyka anatomiczno – histologiczna i funkcjonalna mięśnia międzykostnego (SL). .....   | 17 |
| 3.5. Diagnostyka kliniczna i obrazowa, charakterystyka histologiczna w chorobie.  | 20 |
| 3.6. Adipocytokiny w chorobach układu mięśniowo – szkieletowego. ....   | 25 |
| 3.6.1. Rezystyna. ....  | 26 |
| 3.6.2. Wisfatyna. ....  | 28 |
| 3.6.3. Leptyna.....   | 30 |
| 3.6.4 Interleukina 8.....   | 32 |
| 4. Cel pracy i hipotezy badawcze. ....  | 34 |
| 5. Materiał i metody.....   | 39 |
| 5.1. Kryteria włączenia i wyłączenia do grup.....   | 39 |
| 5.2. Charakterystyka zwierząt objętych badaniem. ....   | 40 |
| 5.3. Schemat badania kwalifikującego do grupy badanej.....  | 41 |
| 5.3.1 Wywiad lekarsko-weterynaryjny .....   | 41 |
| 5.3.2 Badania kliniczne i obrazowe: .....   | 43 |
| 5.3.3 Badania laboratoryjne .....   | 49 |
| 5.4. Materiał.....  | 50 |
| 5.5. Metoda zastosowana do oceny poziomu stężenia adipokin i interleukiny 8. ....   | 50 |
| 5.5.1. Przebieg doświadczenia. ....   | 51 |
| 5.6. Analiza statystyczna.....  | 55 |
| 5.7. Zgoda Komisji Badań Naukowych Katedry i Kliniki Chirurgii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. .... | 56 |
| 6. Wyniki badań i dyskusja.....   | 57 |
| 6.1. Wyniki.....  | 57 |
| 6.2. Wyniki dotyczące charakterystyki klinicznej koni objętych badaniem.....  | 58 |
| 6.3. Porównanie stężeń wybranych adipokin i IL-8 w grupach badanych. ....   | 59 |
| 6.3.1. Porównanie stężeń badanych adipokin i IL-8 w grupach ORT i K. ....   | 59 |

|  |    |
|--|----|
| 6.3.2. Porównanie stężeń badanych adipokin i IL-8 w grupie koni pracujących i niepracujących.....            | 62 |
| 6.3.3. Porównanie stężenia badanych adipokin i IL-8 w grupie koni padokowanych i niepadokowanych.....        | 64 |
| 6.4. Zależności pomiędzy poziomami stężeń badanych cytokin oraz parametrami charakterystyki klinicznej ..... | 68 |
| 6.4.1. Korelacje poziomu stężenia rezystyny.....   | 68 |
| 6.4.2. Korelacje poziomu stężenia leptyny. ....  | 70 |
| 6.4.3. Korelacje poziomu stężenia wisfatyny.....   | 72 |
| 6.4.4. Korelacje poziomu stężenia interleukiny - 8.....  | 73 |
| 6.4.4. Zależność pomiędzy stężeniem rezystyny i płcią. ....  | 74 |
| 6.5. Dyskusja.....   | 77 |
| 7. Wnioski.....  | 94 |
| 8. Bibliografia.....   | 97 |



# 1. Streszczenie

**słowa kluczowe:** ortopedia koni, mięsień międzykostny, desmopatia, adipocytokiny

Choroby układu mięśniowo-szkieletowego w istotnym stopniu wpływają na osiągnięcia sportowe i dobrostan zwierząt. Choroby mięśnia międzykostnego, ze szczególnym uwzględnieniem desmopatii przyczepu proksymalnego mogą być przyczyną kulawizn oraz problemów behawioralnych koni. Większość pacjentów z chroniczną postacią chorób, zarówno w kończynach piersiowych jak i miednicznych wykazuje subtelne objawy kliniczne, a chroniczny stan zapalny lub powtarzające się urazy mogą prowadzić do zmian w strukturze tkankowej, w tym kostnej. Zmiany te mogą być diagnozowane z zastosowaniem między innymi metod ultrasonograficznych oraz rezonansu magnetycznego. Na podstawie dostępnych badań naukowych dostrzeżono potencjalną zależność między lokalną tkanką tłuszczową oraz unaczynieniem proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego a procesami degeneracyjnymi i odczuwaniem bólu w chorobach chronicznych. Wydaje się, że wiele aspektów związanych z chorobami SL u koni, można dyskutować z uwzględnieniem wiedzy dotyczącej tendinopatii ścięgna Achillesa. Tkanka tłuszczowa jest istotną komponentą mięśnia międzykostnego u koni, która podobnie jak w przypadku zależności anatomicznych ścięgna Achillesa i ciała tłuszczowego Kagera może być źródłem adipocytokin zarówno w warunkach fizjologicznych jak i na wszystkich etapach choroby. Obecnie wiadomo, że adipocytokiny nie mogą być postrzegane jako zaangażowane w pojedyncze procesy chorobowe, ale jako cząsteczki pełniące zdywersyfikowane funkcje fizjologiczne. Zaznaczono także rolę adipocytokin w procesach rehabilitacji chorób układu mięśniowo - szkieletowego oraz podczas treningu u ludzi. Wykazano rolę adipocytokin w patogenezie chorób układu mięśniowo- szkieletowego, metabolizmie tkanki kostnej, w tym wpływ na procesy przebudowy kości oraz zmiany degeneracyjne w stawach. W wynikach własnych niniejszej pracy, wykazano niższe stężenie rezystyny u koni z desmopatią mięśnia międzykostnego, natomiast wyższe w osoczu krwi żyłnej koni regularnie pracujących. U badanych koni w przedmiotowej pracy odnotowano wyższe stężenie rezystyny i IL-8 u wszystkich koni padokowanych oraz u w grupie koni trenujących. Uzyskane dane pokazują, że stężenia m.in. rezystyny w osoczu być może jest istotne z klinicznego punktu widzenia. Podjęta próba poszukiwania etiopatogenezy procesów przebiegających w obszarze proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego być może zoptymalizuje procedury leczenia i rehabilitacji koni.

## 2. Summary

**key words:** equine orthopedics, suspensory ligament, desmopathy, adipocytokines

Musculoskeletal diseases have a significant impact on athletic performance and animal welfare. Diseases of the interosseous muscle, with particular emphasis on desmopathy of the proximal attachment, can cause lameness and behavioral problems in horses. Most patients with chronic disease, both in the thoracic and pelvic limbs, show subtle clinical symptoms, and chronic inflammation or repeated injuries can lead to changes in tissue structure, including bone. These changes can be diagnosed using, among others, ultrasound and magnetic resonance imaging. Based on the available scientific studies, a potential relationship between local adipose tissue and vascularization of the proximal interosseous muscle attachment and degenerative processes, and pain sensation in chronic diseases of the proximal interosseous muscle attachment has been noticed. It seems that many aspects related to SL diseases in horses can be discussed taking into account the knowledge of Achilles tendon tendinopathy. Adipose tissue is an important component of the interosseous muscle in horses, which, as in the case of the anatomical relationship between the Achilles tendon and the Karger fat body, may be a source of adipocytokines both in physiological conditions and at all stages of the disease. It is now known that adipocytokines cannot be seen as involved in single disease processes, but as molecules with diverse physiological functions. The role of adipocytokines in the processes of rehabilitation of diseases of the musculoskeletal system and during training in humans was also marked. The role of adipocytokines in the pathogenesis of diseases of the musculoskeletal system, bone tissue metabolism, including the impact on bone remodeling processes and degenerative changes in joints has been demonstrated. In the own results of this study, a lower concentration of resistin was found in horses with interosseous muscle desmopathy, and higher in the venous blood plasma of horses regularly working. In the horses studied in this work, higher levels of resistin and IL-8 were noted in all paddocked horses and in the group of horses in training. The obtained data show that the concentrations of i.a. plasma resistin may be clinically relevant. The attempt to search for the etiopathogenesis of the processes taking place in the area of the proximal attachment of the interosseous muscle may optimize treatment and rehabilitation procedures.

### **3. Wstęp**

#### **3.1. Choroby kończyn w obrębie układu mięśniowo – szkieletowego z uwzględnieniem zespołu proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego.**

Choroby kończyn u koni obejmują choroby kości, stawów, więzadeł, ścięgien, mięśni oraz powięzi. Zaburzenia w obrębie wymienionych struktur powstają z udziałem czynników biologicznych i mechanicznych. Zasięg i złożoność procesu zależą od miejsca i czynnika uszkadzającego, cech osobniczych oraz czynników środowiskowych. Skutkiem może być miejscowy lub uogólniony stan zapalny, którego podstawowe objawy to obrzęk, podwyższenie ciepłoty, ból i upośledzenie funkcji [Konturek S., 2019].

Stan chorobowy może powodować zaburzenia strukturalne oraz funkcjonalne szkieletu osiowego oraz kończyn [Hague B.A. i in., 1997]. Nagły uraz i związany z nim ostry stan zapalny często przyjmuje formę przewlekłą, stając się potencjalnym źródłem bólu. Oszacowanie jego natężenia jest trudne, szczególnie w przypadku zmian przewlekłych, gdzie często występują adaptacja i kompensacja w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego. Charakterystycznym objawem klinicznym wynikającym z odczuwania bólu jest kulawizna określana jako zaburzenie chodu zwierzęcia. Badanie kliniczne uzupełnia ocena behawioralna, opisywane są m.in. zmiany w mimice koni odczuwających ból, określane jako zmiany etogramu [Dyson S., 2007; Dyson S., Bergerb J. i in., 2018].

Problem dotyczy również koni sportowych, czynnie startujących. Kulawizna może występować u ponad 47% zwierząt uznawanych jako potencjalnie zdrowe, bez chorób o charakterze ortopedycznym [Dyson S., Pollard D., 2020]. Kodeks Postępowania z Koniem Międzynarodowej Federacji Jeździeckiej (FEI) stanowi, że na wszystkich etapach przygotowania i treningu, zwierzęta, zanim zostaną dopuszczone do zawodów powinny być odpowiednio wytrenowane i zdrowe [Erickson B.K. i in., 1987].

Zgodnie z literaturą właściciele, opiekunowie oraz trenerzy w niewielkim stopniu rozpoznają kulawizny i ból u koni. Skutkuje to opóźnionym podjęciem leczenia, zmniejszając tym samym szanse na odzyskanie pełnej sprawności i powrót do poziomu wytrenowania sprzed choroby [Dyson S., Van Dijk J., 2020].

W praktyce lekarsko - weterynaryjnej stosunkowo często przeprowadzana jest diagnostyka chorób w obrębie dystalnej okolicy kończyn u koni. W warunkach terenowych badający ma ograniczone możliwości obrazowania radiologicznego. Zróznicowany jest również poziom wykształcenia lekarzy weterynarii, subiektywna ocena podczas badania klinicznego oraz stosunkowo krótki czas w jakim oczekiwana jest ostateczna diagnoza [Hardeman A. i in., 2021].

Prawidłowy wynik badania na wczesnym etapie choroby daje większe prawdopodobieństwo skutecznego leczenia. Umożliwia także ustalenie wytycznych utrzymania i postępowania ze zwierzęciem w celu zoptymalizowania czasu i kosztów związanych z jego powrotem do zdrowia.

Dlatego zasadna wydaje się próba poszukiwania obiektywnych i mierzalnych markerów użytecznych w diagnostyce schorzeń dystalnej okolicy kończyn koni. Obiektywne parametry mogłyby pomóc lekarzowi pierwszego kontaktu w podjęciu decyzji o skierowaniu zwierzęcia do lekarza specjalizującego się w dziedzinie ortopedii i wdrożenia ukierunkowanego postępowania.

### **3.2. Epidemiologia.**

Na całym świecie patologie układu mięśniowo - szkieletowego są głównym czynnikiem eliminującym konie z wykonywanej pracy [Erickson B.K. i in., 1987]. Choroby ortopedyczne w 33% powodują przerwy w treningach we wszystkich dyscyplinach jeździeckich, konsekwencją często są straty finansowe właścicieli, opiekunów i trenerów [Murray R.C. i in., 2010]. Choroby ścięgien i więzadeł w istotnym stopniu wpływają na osiągnięcia sportowe i dobrostan zwierząt [Rogers C.W. i in., 2012; Dyson S., Routh J. i in., 2020; Dyson S., 2021].

U koni sportowych aż w trzech czwartych przypadków, subkliniczne zaburzenia lokomotoryczne identyfikowane podczas zawodów prowadzą do obniżenia osiąganych wyników [Munsters C. i in., 2014]. W samych Stanach Zjednoczonych, szacuje się, że straty związane z chorobami układu mięśniowo- szkieletowego i koniecznością ich leczenia przekraczają 1 miliard dolarów rocznie [Dyson S., Routh J. i in., 2020; Munsters C. i in. 2020].

Dane statystyczne wskazują, że badania kliniczne i diagnostyka kulawizn skoncentrowane są na okolicy stawów śródrečno-paliczkowych, bliższej części okolicy śródrečna oraz śródstopia. Ostatni z wymienionych obszarów jest anatomicznie właściwy dla przyczepu proksymalnego mięśnia międzykostnego (proximal suspensory ligament - PSL) [Pluim M. i in., 2018; Paris A. i in., 2021].

Choroby mięśnia międzykostnego (Suspensory ligament -SL) stanowią znaczący odsetek wśród patologii ścięgien i więzadeł u koni, wymagając długofalowej rehabilitacji. Jednak często pomimo podjętych działań prowadzą do przedwczesnego zakończenia kariery sportowej [Dyson S., Bergerb J. i in., 2018; Dyson S., Routh J. i in., 2020]. Choroby PSL są powszechne u koni sportowych i stanowią do 46% wszystkich urazów kończyn [Hague B. A. i in., 1997; Kasashima Y. i in., 2004; Dyson S., Bergerb J. i in., 2018].

Urazy SL wśród koni wyścigowych są na trzecim miejscu zaraz za chorobami zginacza powierzchownego. Patologiczne zmiany SL występują częściej u koni pracujących na miękkim podłożu szczególnie u koni startujących we Wszechstronnym Konkursie Konia Wierzchowego (WKKW) i skokach przez przeszkody [Baxter G.M, 2020].

Choroby SL można podzielić na patologie okolicy jego przyczepów i części głównej, gałęzi mięśnia międzykostnego (bocznej i przyśrodkowej) oraz uszkodzenia w obrębie struktur kostnych [Dyson S., 1991; Schramme M. i in., 2012].

Desmopatia proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego dalej w pracy określanej jako desmopatia) jest częstą przyczyną kulawizn, słabych wyników i problemów behawioralnych u koni sportowych [Dyson S., 2021]. Choroby SL, w prowadzonych badaniach przez Murray i in. zdiagnozowano u 28% koni pracujących rekreacyjnie, w tym 57% w kończynach piersiowych i w 43% kończynach miednicznych [Murray J. K. i in., 2006].

W badaniu retrospektywnym Trump M. A i in. wśród ponad 1500 koni skierowanych do kliniki uniwersyteckiej w Zurychu, odsetek chorób mięśnia międzykostnego (SL) wynosił 31%. Zgodnie z analizowaną dokumentacją medyczną, PSD zdiagnozowano u ponad 38 % pacjentów, przy czym zmiany obserwowano w kończynach piersiowych (KP) i miednicznych (KM) z podobną częstością, to jest 48% dotyczyło KP, 51% zaś dotyczyło KM. Biorąc pod uwagę dyscypliny jeździeckie, częstotliwość chorób SL wyniosła odpowiednio: 41,6% u koni ujeżdżeniowych, 28,6% u skokowych i 28,1% u koni rekreacyjnych [Trump M., 2014]. Natomiast diagnostyka u ponad 100 koni holenderskich

gorączkowistych potwierdziła uszkodzenie SL w kończynie piersiowej u 31% badanych zwierząt [van den Belt A.J. i in., 1994].

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej ponad tysiąca pacjentów, Murray i wsp., wykazali, że wśród badanych koni ujeżdżeniowych, skokowych i startujących WKKW oraz koni rekreacyjnych najczęściej diagnozowano choroby w obrębie SL [Gibson K.T., Snyder J.R. i in., 2002; Murray R.C. i in., 2006].

Podczas Igrzysk Olimpijskich w 2000 roku w Sydney uszkodzenie SL stanowiło jedną z najczęściej stawianych diagnoz we wszystkich grupach sportowych: ujeżdżenie (6/8 badanych koni) i skoki (9/15 badanych koni), WKKW (18/47 badanych koni) [Gibson K.T., Snyder J.R. i in., 2002].

U koni biorących udział w konkursach skokowych, PSD była najczęściej diagnozowane w kończynach miednicznych - w 66,7% przypadków. Średnia i mediana wieku koni cierpiących na desmopatię w obrębie SL wynosiła 10 lat. U koni skokowych choroby w obrębie proksymalnej części SL były częściej identyfikowane w porównaniu z końmi ujeżdżeniowymi [Tramp M., 2014].

W przypadku urazów ostrych rokowanie w kończynie piersiowej określane jest jako bardzo dobre. Leczenie zachowawcze w 90% przypadków pozwala na powrót do pełnej sprawności fizycznej [Dyson S., 1991]. Jednak w przypadku stanów przewlekłych i nawracających urazów, w tym PSD, rokowanie w zakresie powrotu do zdrowia jest ostrożne i złe [Kasashima Y. i in., 2004].

Choroby mięśnia międzykostnego stanowią znaczący odsetek wśród patologii ścięgien i więzadeł u koni, i wymagają długofalowej rehabilitacji. Jednak pomimo odpowiedniego postępowania mogą prowadzić do wczesnego zakończenia kariery sportowej [Marneris D. i in., 2014; Munsters C. i in., 2020].

### 3.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka.

Nagle uszkodzenie i związany z nim ostry stan zapalny powoduje kulawiznę, często przejściową, która może ustąpić, szczególnie jeżeli zwierzęciu zapewniono odpoczynek. U koni z nawracającym i chronicznym stanem chorobowym w obszarze PSL, kulawizna może być uporczywa [Dyson S. i in., 1995; Dyson S. i in., 2011; Dyson S. i in. 2017].

Powodem uszkodzeń o podłożu mechanicznym często jest wysokie ciśnienia w obszarze proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego nadgarstka czy śródstopia. Stan rozumiany jako oddziaływanie zbyt dużej siły na jednostkę powierzchni SL ( $PgHa = F/m^2$ ) z jednoczesnym, nadmiernym wyprostem stawu pęcínowego [Ferraro G.L. i in., 2007]. Ryzyko kontuzji jest wyższe przy nagłych ruchach rotacyjnych obciążonej kończyny, np. po wylądowaniu konia za przeszkodą [Skivington A. i in., 2020].

Uraz może dotyczyć struktury SL oraz powodować rozerwanie włókien Sharpey w części proksymalnej. Notowane są także współistniejące złamania awulsyjne [Read R.M. i in., 2020].

Przypadkom o charakterze przewlekłym, z przerwaniem włókien SL, mogą towarzyszyć radiograficzne zmiany resorpcji kości i zmiany okostnej [Dyson S. Weekes J.S. i in., 2007].

Stanom chorobowym w obszarze PSL może towarzyszyć ból, który nasila się podczas wyprostu kończyny. Jest to związane z następującymi po sobie fazami: retrakcji, protrakcji i odpowiednio rozluźnieniem aparatu SL a następnie nagłym rozciągnięciem podczas obciążania kończyny. Jednak brak bolesności nie wyklucza obecności PSD [Souza M.V. i in., 2010; Dyson S. i in., 2011].

Zmiany chorobowe w obrębie proksymalnym SL (nadgarstek/śródstopie) wiążą się z opisywanymi w literaturze czynnikami ryzyka to jest: sposobem użytkowania, chorobami stawu krzyżowo - biodrowego, konformacją kończyn [Skivington A. i in., 2020]. Brak równowagi/balansu w obrębie puszek kopytowych również predysponuje do urazów o charakterze kompensacyjnym w obszarze PSL [Gruyaert M. i in., 2020].

Za istotne czynniki wpływające na częstotliwość występowania PSD w kończynach miednicznych uznano wiek, stosunek masy ciała do wzrostu oraz rasę koni oraz współistnienie innych uszkodzeń SL [Dyson S. i in., 2011].

Proces gojenia po urazie, przebiega zgodnie z sekwencją stanu zapalnego, obejmując procesy proliferacji, naprawy oraz przebudowy [Liu X. i in., 2021].

Śródwięzadłowe zaopatrzenie mikronaczyniowe obecne jest na całej długości mięśnia międzykostnego. Brak wyraźnego obszaru hiponaczyniowego sugeruje, że regionalne różnice w szybkości gojenia i nawroty choroby nie są związane z anatomią mikrokrążenia [Williams M.R. i in., 2013].

Podjęta próba poszukiwania etiopatogenezy procesów przebiegających w obszarze PSL być może zoptymalizuje procedury leczenia i rehabilitacji.



### **3.4. Mięsień międzykostny (SL).**

#### **3.4.1 Charakterystyka anatomiczno – histologiczna i funkcjonalna mięśnia międzykostnego (SL).**

Choroby mięśnia międzykostnego stanowią jeden z najczęstszych powodów kulawizn u koni pracujących. Zmiany lokalizowane są w kończynach piersiowych oraz miednicznych [Denoix J-M. i in., 1991; Denoix J-M. i in., 2008; Pluim M. i in., 2020].

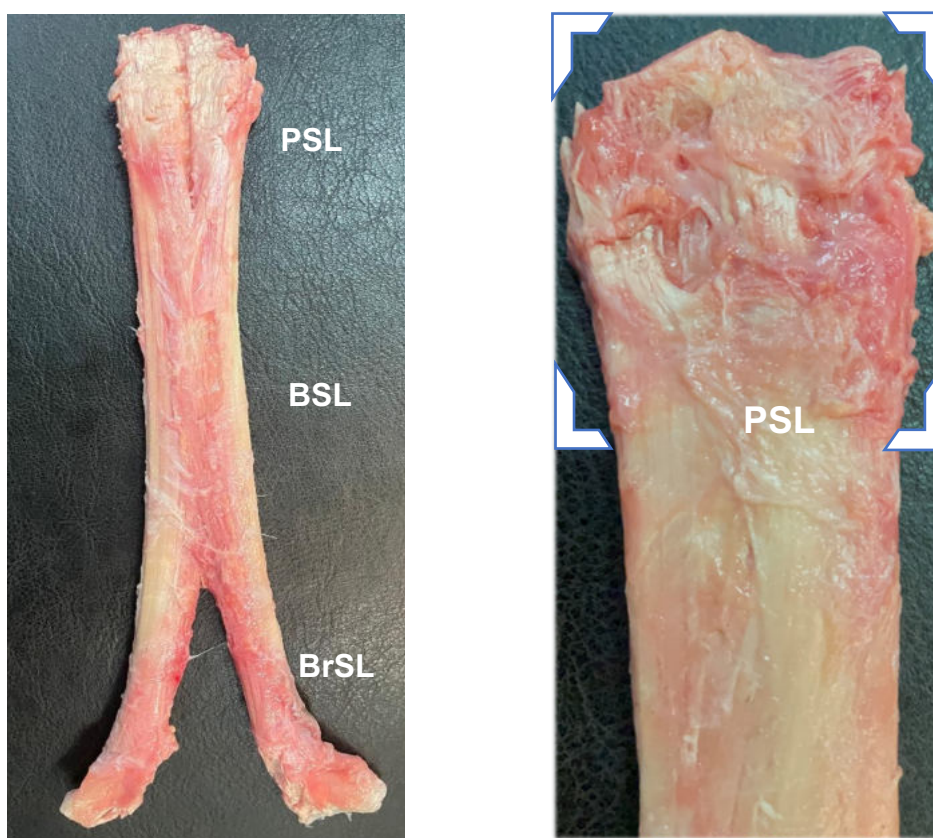
Klasyfikacja chorób SL wynika z zależności anatomicznych wyróżnić można odpowiednio schorzenia: części proksymalnej (1/3 śródrezcza lub śródstopia), obszaru głównego SL (*body SL*) oraz gałęzi SL (bocznej i przyśrodkowej). Identyfikowane mogą być współistniejące zmiany kostne w okolicy przyczepu proksymalnego oraz dystalnego, w okolicy kości trzeschek pęciny, bocznej i przyśrodkowej [Islam M.A. i in., 2013; Pluim M. i in., 2020].

W wyniku adaptacji kończyn do występujących podczas ruchu obciążeń, mięsień międzykostny przyjął postać silnego pasma ścięgniętego z elementami tkanki mięśniowej oraz tłuszczowej [Souza M.V. i in., 2010; Plevin S. i in., 2014].

Funkcjonalnie SL stabilizuje pracę powiązanych z nim stawów śródrezcza, śródstopia oraz dystalnych stawów palca, zapobiegając nadmiernemu, niekontrolowanemu rozwarciu stawu pęciny. Optymalizuje również pracę i generowane naprężenia oddziaływujące w obrębie struktur kostnych śródrezcza i śródstopia. Magazynuje i zwraca energię kinetyczną podczas ruchu, pełniąc jednocześnie funkcje amortyzatora. Fizjologiczna reakcja SL na obciążenia pozwala na regulację względnego napięcia w obszarze ścięgien zginaczy palca [Spurlock G.H. i in., 1989; Biewener A.A., 1998; Dyson S. i in., 2011].

Powyższe zależności biomechaniczne warunkują jego podatność na przeciążenia, a w konsekwencji uszkodzenia [Dyson S., 2014].

W kończynie piersiowej SL ma przekrój w przybliżeniu prostokątny, w miednicznej zaokrąglony. Przyczep proksymalny powierzchni dłoniowej/podeszwowej na poziomie stawów Metac./Metat. zbudowany jest na ogół z wąskiego, prostokątnego pasma gęstej tkanki kolagenowej, w postaci dwóch płatów, łączących się za częścią proksymalną. Kształt płatów różni się w zależności od lokalizacji anatomicznej [Fairburn A.J. i in., 2017].



**Rycina 1.** PSL- proksymalna część mięśnia międzykostnego (przyczep proksymalny mięśnia międzykostnego), BSL - część główna mięśnia międzykostnego; BrSL – z języka angielskiego - Branches (medial and lateral) of Suspensory Ligament - mięśnia międzykostnego boczna i przyśrodkowa (przyczep do trzyczek pęciny bocznej i przyśrodkowej).

W przekroju poprzecznym część boczna jest zazwyczaj nieco większa niż przyśrodkowa. W końcówce miedniczej podział jest mniej zauważalny.

W jednej trzeciej dystalnej mięsień międzykostny dzieli się na dwie gałęzie: boczną i przyśrodkową znajdując przyczepy na analogicznych trzespach pęciny. Kolejno przechodzi na stronę dogrzbietową łącząc się z ścięgnem prostownika wspólnego palca.

SL zbudowany jest w przeważającej części z włókien kolagenowych, a także z tkanki tłuszczowej i mięśni poprzecznie prążkowanych. Udział tkanki mięśniowej jest zwykle obustronny, symetryczny i zmienia się w zakresie od 2% do 11%. Szacuje się, że przedziały kolagenowe zajmują od 14 do 77 % każdego płata, a pozostały 60–80% to obszar tkanki tłuszczowej i luźnej tkanki łącznej natomiast przedział dla komórek mięśniowych może wahać się od 20 do 40% [Nagy A. i in., 2012; Williams M.R. i in., 2013].



**Rycina 2.** Przekrój poprzeczny przyczepu mięśnia międzykostnego. Widoczne makroskopowo: tkanka tłuszczowa, mięśniowa i elementy ścięgna.

Badania dowiodły obecność bogatego śródwięzadłowego mikrounaczynienia we wszystkich okolicach mięśnia międzykostnego u koni [Williams M.R. i in., 2013; Kovac M. i in., 2018].

W literaturze uwarunkowania anatomiczno – histologiczne mięśnia międzykostnego u koni porównywane są do zależności w obrębie ścięgna Achillesa u ludzi, ze względu na podobieństwa anatomiczne i biomechaniczne. Z tego powodu etiopatogeneza tendinopatii ścięgna Achillesa jak również desmopatii SL wiązana jest ze specyficzną odpowiedzią ich strukturalnych tkanek na czynniki związane z chorobą [Biewener A.A., 1998; Birch H.L. i in., 2008; Gilles C.L., 2016].

### **3.5. Diagnostyka kliniczna i obrazowa, charakterystyka histologiczna w chorobie.**

Zespół proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego (PSD) u koni dotyczy zarówno kończyn piersiowych jak miednicznych, może występować jednostronnie lub obustronnie [Dyson S., 1994].

Najczęstszymi objawami klinicznymi PSD są: kulawizna, słabe wyniki sportowe i problemy behawioralne [Gibson K.T., Steel C.M. i in., 2002].

W badaniu palpacyjnym ostra faza zapalna PSL manifestuje się obrzękiem okolicy proksymalnej kości śródściana lub śródstopia, podwyższoną ciepłotą okolicznych tkanek oraz bolesnością. Objawy te najczęściej są krótkotrwałe i przemijające. W niektórych przypadkach mogą być nieobecne co dodatkowo utrudnia diagnozę [Dyson S. i in., 1995; Dyson S., 2003].

Podczas badania zwierzęcia w ruchu na kole, zwłaszcza na miękkim podłożu, kulawizna zwykle uwidacznia się, kiedy kończyna objęta patologicznym procesem PSL znajduje się na zewnątrz okręgu. W niektórych przypadkach nieregularność ruchu może być wyczuwalna jedynie przez jeźdźca, podczas gdy nie jest widoczna dla obserwatora.



**Rycina 3.** Badanie kliniczne w kłusie na kole, na miękkim podłożu.

Zgodnie z literaturą zaburzenie ruchu przy współwystępowaniu PSD nasila się w kłusie pośrednim lub dodanym. Związane jest to z biomechaniką ruchu i powstającym zwiększonym siłami oddziaływującymi na SL w tych chodach, w porównaniu z kłusem roboczym [Dyson S., 2004].



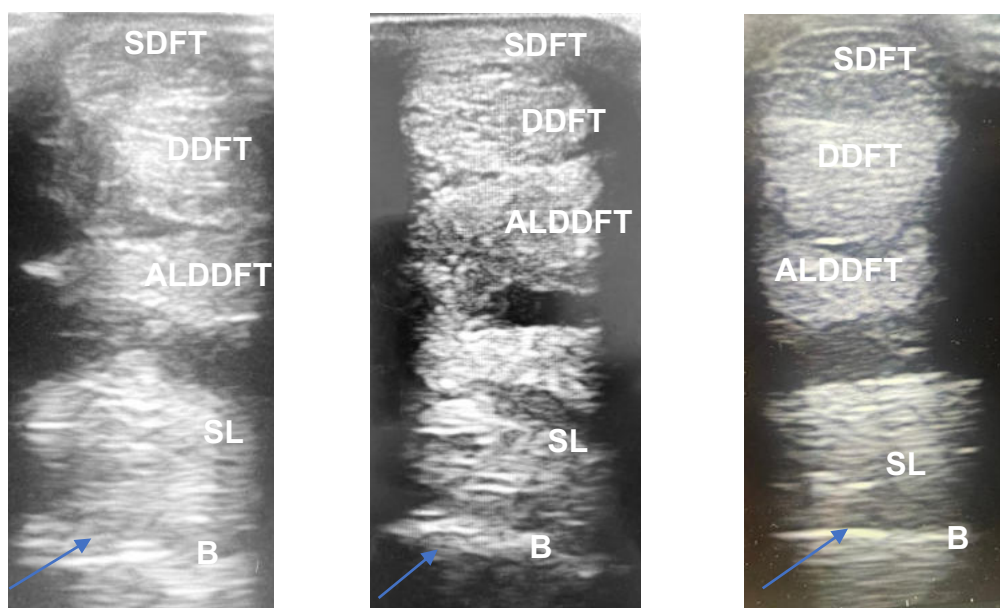
**Rycina 4.** Badanie kliniczne konia w ruchu, w kłusie dodanym, widoczna protrakcja prawej kończyny piersiowej i lewej kończyny miedniczej.

W przypadku koni trenujących skoki przez przeszkody, urazy SL skutkują niechęcią do lądowania na chorą, przednią kończynę prowadzącą.

PSD często nie ma wyrażonych miejscowych objawów klinicznych, a diagnoza zależy od odpowiedzi na lokalną analgezję i wyników badań radiologicznych [Dyson S., Weekes J.S. i in., 2007; Dyson S., Pinilla M.J. i in., 2018].

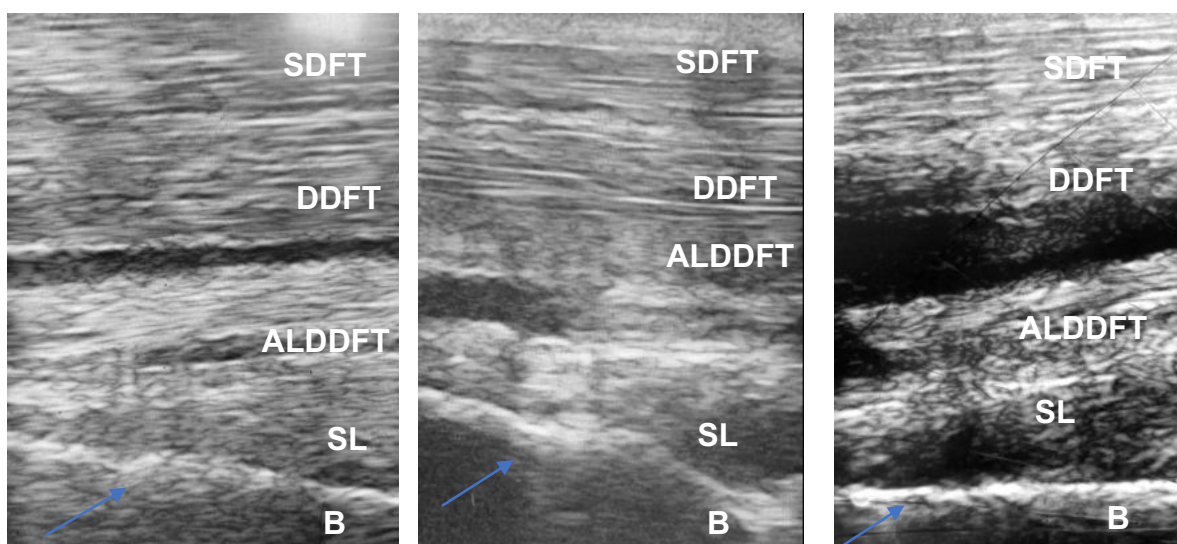
Diagnostykę można przeprowadzić zarówno z zastosowaniem ultrasonografii (USG), w tym dopplerowskiej, zdjęć rentgenowskich (RTG), tomografii komputerowej (CT) jak i rezonansu magnetycznego (MRI). USG oraz MRI są to metody stosowane i sprawdzone również do oceny gojenia ścięgien i więzadeł [Nagy A. i in., 2009; Marneris D. i in., 2014; Dyson S., Pinilla M.J. i in., 2018].

Ultrasonografia w większości przypadków umożliwia dokładną diagnozę PSD. Oceny dokonuje się w płaszczyźnie poprzecznej i podłużnej, porównując analogiczny obszar w kończynie kontralateralnej [Dyson S., Weekes J.S. i in., 2007]. Stosowana jest ocena PSL przy obciążonej i podniesionej kończynie [Denoix J.-M. i in., 1991, Denoix J.-M. i in., 2008).



**Rycina 5.** Obraz poprzeczny ultrasonograficzny zmian o charakterze desmopatii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego. SDTF- zginacz powierzchniowy palca, DDTF- zginacz głęboki palca, ALDDTF – głowa dodatkowa zginacza głębokiego palca, SL – mięsień międzykostny, przyczep proksymalny, B- kość śródrcza III.

Obraz ultrasonograficzny uszkodzeń SL w ostrej fazie, w wyniku zapalenia, obrzęku i przerwania włókien kolagenowych, jest hipoechogeniczny. Kolejny etap - faza proliferacji obejmuje angiogenezę i infiltrację fibroblastów, co skutkuje zwiększoną echogenicznością. Ultrasonograficznie rozmiar naturalnie występującej ostrej zmiany chorobowej zazwyczaj zwiększa się w ciągu pierwszych 2 tygodni po urazie, po czym zmniejsza się podczas fazy gojenia [Palmer S.E. i in., 1994]. W badaniu przeprowadzonym przez Schramme i wsp. stwierdzono, że objętość zmiany może zwiększać swój rozmiar nawet w okresie do 6 tygodni [Schramme M., Hunter S. i in., 2010]. Wizualizacja neowaskularyzacji związanej z gojeniem ścięgien jest możliwa przy zastosowaniu ultrasonografii dopplerowskiej [Tempfer H. i in., 2015; Rabba S. i in., 2018].



**Rycina 6.** Obraz poprzeczny ultrasonograficzny zmian o charakterze desmopatii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego. SDTF- zginacz powierzchowny palca, DDTF- zginacz głęboki palca, ALDDTF – głowa dodatkowa zginacza głębokiego palca, SL – mięsień międzykostny, przyczep proksymalny, B- kość śródreżca III.

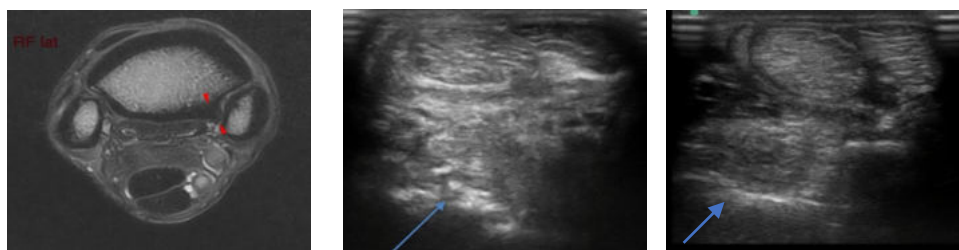
Ocena ultrasonograficzna SL powinna obejmować całą strukturę w przekrojach poprzecznych i podłużnych. Konsekwentne obrazowanie pozwala ocenić rozmiar, kształt, brzozy i echogeniczność zmian patologicznych w PSD [Werpy N.M., Denoix J.M. i in., 2013]. Pomiar przekroju powierzchni mięśnia międzykostnego w USG może być niezwykle istotny, szczególnie u koni z ostrym stanem chorobowym, ponieważ powiększenie więzadła może być jedyną wykrywalną nieprawidłowością [Dyson S., 2004; Werpy N.M., 2013].

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) stanowi dodatkową metodę diagnostyczną i jest metodą z wyboru w sytuacjach wątpliwych, w których diagnoza na podstawie badania klinicznego, USG i RTG jest niejednoznaczna [Crass J.R i in., 1992; Dyson S., 2004; Werpy N.M., 2004].

Obrazowanie MRI kończyn u koni pozwala na zróżnicowanie w obrębie SL zmian obejmujących kolagen, tkankę tłuszczową i mięśnie [Lempe-Troilet A. i in., 2013]. Tkanka tłuszczowa odpowiada obszarom o wysokim natężeniu sygnału, tkance mięśniowej przypisuje się obszary o pośrednim natężeniu, natomiast najniższy sygnał charakteryzuje przedziały kolagenowe w poszczególnych częściach SL [Ehrle A. i in., 2021; van Veggel E. i in., 2021].

Dostępne w literaturze opisy MRI, pod kątem zróżnicowania tkanek SL, obejmuje charakterystykę fizjologiczną SL oraz patologiczną przy występowaniu PSD [Crass J.R i in., 1992; Dyson S., 2004; Werpy N.M., 2004]. Histologicznym zmianom w obszarze PSL w obrazach radiologicznych odpowiadają odpowiednio zmienione sygnały obrazujące utratę włókien mięśniowych, patologie w obrębie tkanki tłuszczowej w połączeniu z rozległymi nieprawidłowościami tkanki kolagenowej [Denoix J.-M. i in., 2008; Nagy A. i in., 2009].

Istnieje szereg schorzeń obejmujących aspekt PSL na poziomie tkankowym oraz entezopatii na proksymalnej części trzeciej kości śródstopia i śródrezcza [Gonzalez L.M. i in., 2010, Mizobe F. i in., 2017; Barret M. F. i in., 2018]. Obecnie nie jest do końca wyjaśnione, czy odzwierciedla to ciągłość tego samego procesu chorobowego, czy też niezależne stany chorobowe.



**Rycina 7.** Przykłady desmopatii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego, w tym zmian kostnych w proksymalnej okolicy przyczepu SL (autorem jest dr Maciej Przewoźny).



### **3.6. Adipocytokiny w chorobach układu mięśniowo – szkieletowego.**

Adipocyty wytwarzają złożoną kohortę cytokin, zwanych adipokinami [Francisco V. i in., 2018; Leisengang S. i in., 2022]. W ostatnich latach wiele badań ujawniło ich kluczową rolę w zróżnicowanych procesach fizjologicznych, stanach zapalnych oraz funkcjach immunologicznych, metabolizmie glukozy i lipidów. Opisano ich rolę jako neuromodulatorów, czynników wzrostu, białek układu dopełniacza, hormonów stresu, białek ostrej fazy. Czynniki uwalniane z adipocytów regulują metabolizm energii, funkcje sercowo-naczyniowe, stan rozrodczy i funkcje odpornościowe. Niektóre z nich wytwarzane są wyłącznie przez tkankę tłuszczową inne w wielu różnych tkankach [Krysiak R. i in., 2012; Pedersen B.K. i in., 2012]. Ekspresję adipokin odnotowano w krążącej krwi, płynie maziowym, błonie maziowej stawów, ciele tłuszczowym ścięgna Achillesa oraz Hoffy stawu kolanowego u ludzi, jak również zmienionej zwyrodnieniowo chrząstce stawowej [Pingel J. i in., 2012; Xie C. i in., 2019; Bonakdari H i in., 2020]. Związek przyczynowy między rozwojem i progresją choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, a tkanką tłuszczową okolicy kolana - poprzez rozległe interakcje z błoną maziową, chrząstką stawową i podchrzęstną kości została założona i omówiona [Presle N. i in. 2006, Zhou S. i in., 2022].

Zaznaczono również rolę adipokin w procesach rehabilitacji chorób układu mięśniowo - szkieletowego oraz podczas ćwiczeń fizycznych u ludzi i zwierząt [Kędzierski W., 2016; Gonzales -Gil A. i in. 2020]. Dotychczas wykazano rolę adipocytokin także w metabolizmie tkanki kostnej i udziale w różnicowaniu komórek szpiku kostnego do osteoblastów [Conde J. i in., 2013; Corrado A. i in., 2019]. Obecnie wiadomo, że wpływają na procesy przebudowy kości i choroby zwyrodnieniowe układu mięśniowo- szkieletowego. Wykazano również ich udział w zmianach zwyrodnieniowych stawów (stawy ręki) niezależnie od obciążeń związanych z masą pacjenta [Poonpet T. i in., 2014].

Aktualnie prowadzonych jest wiele badań, oceniających rolę i wpływ adipokin w różnych jednostkach chorobowych.

Wobec powyższego być może słuszną jest idea uwzględnienia ich jako metabolicznego łącznika między chorobami zapalnymi, a ich klinicznymi objawami.

Rozważane są potencjalne strategie rozwoju metod leczenia związanego z potencjalnymi ścieżkami sygnałowymi, które mogą stanowić początek nowego podejścia terapeutycznego dla zaburzeń zapalnych, w tym układu mięśniowo-szkieletowego.

W zakresie badań dotyczących adipocytokin, piśmiennictwo dysponuje ograniczonym zasobem danych w odniesieniu do chorób układu mięśniowo-szkieletowego u koni.

### **3.6.1. Rezystyna.**

Rezystyna jest peptydem, bogatym w cysteinę syntezowanym i wydzielanym specyficznie gatunkowo, zarówno u ludzi i zwierząt przez adipocyty, makrofagi, monocyty, leukocyty i dojrzałe osteoblasty [Patel L. i in., 2003; Weber M. i in., 2016; Kojta I. i in., 2020].

W narządach u ludzi wykazano obecność rezystyny w płucach, śledzionie, łożysku i szpiku kostnym [Pang S.S. i in., 2006].

U zwierząt domowych zidentyfikowano ją w leukocytach świń i tkance tłuszczowej bydła oraz w płynie stawowym u psów z osteoarthritis [Komatsu T. i in., 2003; Dai M.H. i in., 2006; Mellouk N. i in., 2017; Kleine S.A. i in., 2019]. U kotów zaobserwowano ujemną korelację między stężeniem rezystyny we krwi a insuliną. Opisanie zależności rezystyny w okresie poporodowym u krów i kóz sugerują, że w tym czasie może przyczyniać się do regulacji lipolizy [Reverchon M. i in., 2014; Guzel S. i in., 2017; Mellouk N. i in., 2017; Takashima S. i in., 2019]. Peptyd ten swoim działaniem obejmuje szeroki zakres komórek i tkanek wzmacniając odpowiedź immunologiczną, za pośrednictwem mechanizmów autokrynych, parakrynych i endokrynych [Shetty G.K. i in., 2004; Qi Q. i in., 2008; Won J.C. i in., 2009]. Wykazano zaangażowanie rezystyny w kontrolę poziomu glukozy we krwi, metabolizm lipidów, regulację somatotropiny w obrębie przysadki oraz podwzgórzowe centrum sytości [Filková M., Haluzík M. i in., 2009; Jamaluddin M.S. i in., 2013]. Zarówno u ludzi i zwierząt w naczyniach krwionośnych adipokina ta sprzyja proliferacji mięśni gładkich [Verma S. i in., 2003; Calabro P. i in., 2004; Kougias P. i in., 2005; Acquarone E. i in., 2019] adhezji i naciekanu śródbłonna przez monocyty [Cho Y. i in., 2011].

Poprzez antagonizowanie działania insuliny, zmniejsza pobór glukozy w adipocytach, komórkach mięśniowych i innych tkankach, a także może działać jako mały chaperon pomocniczy [Tripathi D. i in., 2020].

Wpływa na kurczliwość serca, mięśni gładkich, angiogenezę, przepuszczalność śródbłonna, czynność nerek oraz przebudowę kości [Filková M., Senolt L. i in., 2009; Jamaluddin M.S. i in., 2013].

Adipokina ta przyczynia się do syntezy i wydzielania cytokin prozapalnych i różnicowania adipocytów tkanki tłuszczowej oraz monocytów w makrofagi. Bezpośrednio aktywuje układ dopełniacza i prowadzi do powstania błędnego koła stanów zapalnych [Jamaluddin M.S. i in., 2012; Qiu W. i in., 2014].

Obserwacje naukowe wykazały korelację rezystyny z zróżnicowanym treningiem u ludzi. Obserwowano zależność pomiędzy intensywnością i częstotliwością ćwiczeń oraz stężeniem rezysyny we krwi u ludzi i zwierząt, w tym koni [Kędzierski W. i in., 2018; Kędzierski W. i in., 2021; Fuentes-Romero B., i in. 2021].

Stwierdzono podwyższony poziom rezystyny w badaniach nad otyłością u gryzoni z indukowaną cukrzycą [Steppan C.M. i in., 2004]. W doświadczeniach z użyciem modelu mysiego dostrzeżono związek rezystyny z astmą i zapaleniem płuc [Holcomb I.N. i in., 2000; Kim K.H. i in., 2001; Steppan C.M. i in., 2001].

Zgodnie z badaniami Pravenec i in. rezystyna wpływa na dalszy rozwój stanu zapalnego z udziałem makrofagów i komórek śródbłonna naczyniowego. Zaobserwowano również, że zakłóca wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe, stymulowany insuliną [Pravenec M. i in., 2003]. Możliwa jest też korelacja między rezystyną, tkanką kostną i zaburzeniami reumatoidalnymi. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że rekombinowana rezystyna zwiększa osteoklastogenezę, jednocześnie wywołując słabe różnicowanie preosteoblastów w osteoblasty. Stan hiperrezystynemii wykryto u ludzi z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą zwyrodnieniową stawów. Adipokinata obecna w błonie maziowej oraz w płynie stawowym [Filková M., Liskova M. i in., 2009]. Odnotowano odwrotną korelację w przypadku mineralizacji kości u pacjentów ze złamaniami szyjki kości udowej [Fisher A. i in., 2011]. Stwierdzono jej podwyższony poziom u ludzi z chorobą zwyrodnieniową stawów, co może wskazywać na kataboliczną rolę rezystyny [Poonpet T. i in., 2014].

Obserwacje przeprowadzone u psów potwierdzają, że rezystyna sugeruje rozpoznanie choroby zwyrodnieniowej stawów, a jej stężenie może wiązać się bezpośrednio ze stopniem *osteoarthritis* [Longobardi L. i in., 2018; De Francesco F. i in., 2021].

Dostępnych jest bardzo niewiele informacji dotyczących rezystyny u koni. Badano korelację tej adipokiny między otyłości, wydzielaniem insuliny i stanem zapalnym u koni oraz w przypadku zaburzeń o podłożu metabolicznym [Fuentes-Romero B. i in., 2021].

### **3.6.2. Wisfatyna.**

Wisfatyna znana jest jako fosforybozylotransferaza nikotynamidu (NAMPT). Lokalizowana w tkance serca, płuc, nerek i szpiku kostnego [Revollo J.R. i in., 2007]. Homologia wysoce konserwatywnej sekwencji białkowej u wielu gatunków (94% u ssaków), takich jak człowiek, mysz, pies, sugeruje ważną rolę tej adipokiny [McGlothlin J.R. i in, 2005; Giardullo L. i in., 2021]. Przy czym jest ono porównywalnie mniejsze w tkance tłuszczowej podskórnej [Karbaschian Z. i in., 2013].

Funkcjonuje jako immunomodulująca i prozapalna cytokina, która pobudza monocyty do produkcji cytokin prozapalnych takich jak IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ . Indukuje chemotaksję aktywowanych komórek jednojądrzastych [Berndt J. i in, 2005; Garten A. i in., 2015]. Aktywność wisfatyny związana jest z generowaniem NAD<sup>+</sup> podstawowej cząsteczki energii i sygnałowej u większość organizmów eukariotycznych i prokariotycznych [Revollo J.R. i in., 2007].

Wisfatyna bierze udział w angiogenezie śródbłonna [Chiu C.Z. i in., 2020]. Może ją osłabiać i pełnić rolę naprawczą dla komórek śródbłonna [Hirschey M.D. i in., 2011; Imai S. i in., 2013].

Wiąże się z receptorem Toll-like 4 (TLR4), który odgrywa kluczową rolę w reakcjach zapalnych i katabolicznych chrząstek stawów i kości [Franco-Trepat E. i in., 2019].

Opisywana jest rola wisfatyny w chorobach układu mięśniowo - szkieletowego [Gosset M. i in., 2008].

Zaobserwowano jej rolę w nieswoistym zapaleniu jelit oraz w włóknieniu narządów [Yu X.Y. i in., 2010; Huang J.F. i in., 2011].

Udokumentowano również zależność między stężeniem wisfatyny w osoczu a nasileniem choroby u pacjentów z wczesnym RZS. Wykazano, że w tym przypadku spadek stężenia wisfatyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia jest czynnikiem predykcyjnym dla długoterminowej poprawy [Lee Y.H. i in., 2018].

Adipokina ta bierze również udział w prozapalnych i katabolicznych procesach choroby zwyrodnieniowej stawów. Oś wisfatyna-Sirt1 opisywana jest jako istotny regulator epigenetyczny chrząstki przy *osteoarthritis*. Natomiast w tkance kostnej, wykazano przeciwstawne działanie wisfatyny. W przypadku osteoperozy u ludzi stwierdzono ujemną korelację w odniesieniu do stężenia osoczowej adipokiny i metabolizmu kostnego oraz ich związek z ogólnoustrojowym stanem zapalnym. Odnotowano krótkotrwałe efekty dychotomiczne: kataboliczno-anaboliczne, związane z procesami tkanki kostnej i stawów [Briana D.D. i in., 2014; Siviero-Miachon A.A. i in., 2017].

U psów sugerowano możliwość rozpoznania choroby zwyrodnieniowej stawów oraz jej stopień w odniesieniu do stężenia wisfatyny w osoczu krwi [Longobardi L. i in., 2018; De Francesco F. i in., 2021].

Wisfatynę i inne biomarkery charakteryzujące stan zapalny uznano za powiązane z obrotem kostnym i możliwością przewidywania progresji radiograficznej u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem kręgosłupa [Rademacher J. i in., 2022].

Stężenie tej adipokiny analizowano w osoczu u koni i uzyskano korelację z metodami treningowymi [Kędzierski W. i in. 2018].

### 3.6.3. Leptyna.

Leptyna jest hormonem białkowym o wielokierunkowym działaniu. Leptynę i jej receptory zidentyfikowano w zdegenerowanych regionach szczyrzego i ludzkiego jądra miazdżystego [Sweeney G. in., 2001]. Odkrycie produktu genu otyłości (ob) leptyny i jej receptorów u myszy doprowadziło do identyfikacji leptyny i jej receptorów u owiec, bydła i świń [Neuenschwander S. i in., 1996; Pfister-Genskow M. i in., 1996; Tartaglia L.A., 1997; Zhang Y. i in., 2017]. Jej aktywność biologiczna mediowana jest przez receptor leptyny (Ob-R), powszechnie uważana jest za adipokinę prozapalną. Jej właściwości rozpatrywane są między tolerancją immunologiczną, funkcją metaboliczną a autoimmunizacją. Stężenie leptyny w osoczu jest związane z hormonami regulującymi metabolizm energetyczny: insuliną, kortykosteroidami i katecholaminami, uzależnionymi od odpowiedzi na istniejący stan energetyczny organizmu [Meier U. i in., 2004; Kędzierski W., 2014].

Z drugiej strony stwierdzono, że stymulacja mysich miotubul leptyną zwiększa wychwyt glukozy, podczas gdy nadekspresja leptyny w modelu myszy zwiększa wrażliwość na insulinę [Berti L i in., 1999]. Stymulacja szczyrzej linii komórek mięśni szkieletowych rekombinowaną leptyną zmniejszyła fosforylację substratu-1 receptora insuliny (IRS-1) i upośledziła wychwyt glukozy, co sugeruje, że leptyna sprzyja insulinooporności [Sweeney G. i in., 2001]. Wykazano, że niski poziom leptyny hamuje wydzielanie insuliny, a wyższy ma na to wpływ stymulujący [Pereira S. i in., 2014].

Poznana jest dwukierunkowa zależność tej adipokiny w obrębie tkanki kostnej oraz jej związek z regulacją masy kostnej. W literaturze badania opisują jej rolę w reakcjach substratów energetycznych tłuszczów w szpiku kostnym [Rademacher J. i in., 2019] i miokardium [Abel E.D. i in., 2008]. Wydzielanie tej adipokiny jest wprost proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej. Zwiększone stężenie leptyny hamuje apetyt oraz aktywuje układ współczulny [Amato C. i in., 2012]. Leptyna jest wyrażana nie tylko przez adipocyty, ale i przez osteoblasty i chondrocyty i przyczynia się do regulacji różnicowania chondrocytów oraz dojrzewania macierzy podczas tworzenia się kości śródchrzęstnej [Dumond H. i in., 2003]. Leptyna indukuje ekspresję cytokin prozapalnych w makrofagach i limfocytach T oraz aktywuje szlaki zapalne wykorzystywane przez receptory cytokin. Indukcja szlaków sygnałowych i wzór ich ekspresji sugeruje, że leptyna pośredniczy również w odpowiedzi zapalnej [Ye J. i in., 2013].

Leptyna indukuje ekspresję peptydów rozkładających macierz i aktywuje syntezę tlenu azotu. Ułatwia aktywację makrofagów, neutrofilów, komórek dendrytycznych i komórek NK, przyczyniając się do powstania środowiska zapalnego w stawach osteoarthritis [Amato C. i in., 2012; Kleine S.A. i in., 2019].

Znany jest też wpływ leptyny na produkcję tlenu azotu (NO) w odniesieniu do zwyrodnień oraz patofizjologii bólu odcinka lędźwiowo- krzyżowego u ludzi [Bas S. i in., 2014, Rademacher J. i in., 2019]. Szczególne znaczenie ma tu współdziałanie między leptyną, a wybranymi interleukinami, gdzie samodzielnie i w połączeniu z mediatorami stanu zapalnego zwiększają tempo wytwarzania NO.

Wzrost stężenia leptyny w osoczu u koni po treningu, jest skorelowany dodatnio ze stężeniem kortyzolu w osoczu i występuje tylko podczas długotrwałego, umiarkowanie intensywnego wysiłku fizycznego [Kędzierski W., Cywińska A i in., 2014; Kędzierski W., 2014].

### 3.6.4 Interleukina 8.

Interleukina 8 (IL-8) została odkryta w 1987 roku przez zespół Yoshimury. Początkowo znana była pod różnymi nazwami jak czynnik aktywujący neutrofile [Van Dame J. i in., 1990].

IL- 8 jest chemokina mającą powinowactwo do swoistych receptorów komórkowych. Neutrofile obecne w ognisku stanu zapalnego indukują wzrost jej stężenia, gdzie dochodzi do ich aktywacji z wytwarzaniem reaktywnych form tlenu [Strackowski M. i in., 2002; Zembroń-Łacny A. i in., 2020].

Ekspresję interleukiny - 8 wykazano w tkance tłuszczowej, a jej podwyższone stężenie odnotowano w surowicy u ludzi z nadwagą. Sugeruje się, że oddziaływanie insuliny w obrębie tkanki tłuszczowej ma wpływ na stężenie IL-8 [Strackowski M. i in., 2002; Bouassida A. i in., 2010].

Opisano receptory w komórkach śródbłonna i naczyń krwionośnych, które po połączeniu z IL-8 indukują wydzielanie naczyniowego czynnika wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), stymulującego angiogenezę [Heidemann J. i in., 2003].

IL-8 może być również uwalniana z monocytów, komórek śródbłonna i mięśni szkieletowych jako odpowiedź na rosnące stężenie IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  i reaktywnych form tlenu [Akerstrom T. i in., 2005; Zembroń-Łacny A. i in., 2012].

Obok tkanki tłuszczowej jako narząd dokrewny uznano mięśnie szkieletowe, gdzie ich komórki wytwarzają cytokiny o potencjalnym działaniu hormonalnym. Hodowle komórek mięśni szkieletowych mogą wydzielać między innymi interleukinę - 8, interferon (IFN)- $\gamma$  i czynnik martwicy nowotworu (TNF)- $\alpha$  [De Rossi M. i in., 2000].

Po wysiłku zwiększona ekspresja IL-8 w tkance mięśniowej jest podobna u różnych gatunków jednak jej funkcja nie jest jednoznacznie wyjaśniona [Lee H.G. i in., 2019].

Podczas treningu fizycznego, w odpowiedzi na ćwiczenia koncentryczne, u ludzi zaobserwowano wzrost wartości cytokin (miokin) w tym IL6 i IL8 w osoczu [Chan i in, 2004; Tanabe Y. i in. 2019].

Przypuszcza się, że reakcje zapalne wywołane wysiłkiem fizycznym wymagane są dla procesów regeneracyjnych i adaptacyjnych układu mięśniowo-szkieletowego [Beavers K.M., Hsu F.C. i in., 2010; Lee H.G. i in., 2019].



Znana jest obecnie zależność między wzrostem ekspresji miokin u koni w tym IL-8, a wysiłkiem. Wiadomo też, że indukcja ekspresji cytokin może odgrywać ważną rolę w regeneracji i przeciwdziałać stanom zapalnym w tkankach mięśni szkieletowych po wysiłku u tych zwierząt [Lee H.G. i in., 2019; Kim D.H. i in., 2021].

Biopsja mięśni wykonana u ludzi podczas i po wysiłku wykazała lokalny wzrost mRNA IL-8 u ludzi. Ekspresja białka IL-8 we włóknach mięśni szkieletowych w trakcie powysiłkowej regeneracji potwierdza, że ćwiczenia same w sobie mogą pobudzać komórki mięśniowe do produkcji IL-8 [Akerstrom T. i in., 2005].

## 4. Cel pracy i hipotezy badawcze.

Adkipokiny są białkami wydzielanymi głównie przez tkankę tłuszczową, a ich działanie może być prozapalne lub przeciwzapalne. W związku z możliwością destrukcyjnego wpływu na struktury w obrębie stawów w przebiegu choroby degeneracyjnej przyjęto założenie, iż zmiany stężenia adipokin mogą mieć związek ze obecnością zmian zwyrodnieniowych proksymalnej części mięśnia międzykostnego, który zbudowany jest z części tłuszczowej i ścięgnistej.

Głównym celem pracy była ocena poziomów stężenia wybranych adipokin (rezystyny, leptyny, wisfatyny) oraz interleukiny 8 we krwi obwodowej koni z desmopatii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego (z języka angielskiego: Proximal Suspensory Desmopathy, (PSD) w obrębie śródreza lub śródstopia w jednej z kończyn i związanym z tą jednostką chorobową objawem klinicznym zwanym kulawizną w porównaniu do koni bez takich zmian (grupa kontrolna) oraz ocena powiązań poziomów stężenia badanych substancji:

- ze sposobem użytkowania koni (obecność lub brak treningu);
- z elementami utrzymania i dobrostanu koni (brak lub regularne padokowanie zwierząt);
- z wybranymi parametrami charakterystyki klinicznej: wiek, płeć, parametry morfologii krwi, stężenia w surowicy elektrolitów (sodu, potasu i wapnia).

Ustalono następujące hipotezy badawcze:

*Hipoteza zerowa nr. 1:*

Nie występują różnice w poziomach stężenia rezystyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną.

*Hipoteza alternatywna nr 1:*

Występują różnice w poziomach stężenia rezystyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną.

Odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej następują, jeśli różnica poziomów stężenia rezystyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupami osiągnie założoną w pracy istotność statystyczną ( $p \leq 0,05$ ).

*Hipoteza zerowa nr 2:*

Nie występują różnice w poziomach stężenia leptyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną.

*Hipoteza alternatywna nr 2:*

Występują różnice w poziomach stężenia leptyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną.

Odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej następują, jeśli różnica poziomów stężenia leptyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupami osiągnie założoną w pracy istotność statystyczną ( $p \leq 0,05$ ).

*Hipoteza zerowa nr 3:*

Nie występują różnice w poziomach stężenia wisfatyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną.

*Hipoteza alternatywna nr 3:*

Występują różnice w poziomach stężenia wisfatyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną.

Odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej następują, jeśli różnica poziomów stężenia wisfatyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupami osiągnie założoną w pracy istotność statystyczną ( $p \leq 0,05$ ).

*Hipoteza zerowa nr 4:*

Nie występują różnice w poziomach stężenia interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną.

*Hipoteza alternatywna nr 4:*

Występują różnice w poziomach stężenia interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną.

Odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej następują, jeśli różnica poziomów stężenia interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupami osiągnie założoną w pracy istotność statystyczną ( $p \leq 0,05$ ).

*Hipoteza zerowa nr 5:*

Brak jest powiązań pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej, a sposobem użytkowania koni z kulawizną spowodowaną PSD (obecność lub brak treningu).

*Hipoteza alternatywna nr 5:*

Obecne są powiązania pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej, a sposobem użytkowania koni z kulawizną spowodowaną PSD (obecność lub brak treningu).

Odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej następują, jeśli wystąpi powiązanie pomiędzy zmianami stężeń minimum jednej z badanych adipokin lub interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej i sposobem użytkowania koni z kulawizną spowodowaną PSD (obecność lub brak treningu) i powiązanie to osiągnie założoną w pracy istotność statystyczną ( $p \leq 0,05$ ).

*Hipoteza zerowa nr 6:*

Brak jest powiązań pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej, a sposobem utrzymania koni z kulawizną spowodowaną PSD (brak lub regularne padokowanie zwierząt).

*Hipoteza alternatywna nr 6:*

Obecne są powiązania pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej, a sposobem utrzymania koni z kulawizną spowodowaną PSD (brak lub regularne padokowanie zwierząt).

Odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej następują, jeśli wystąpi powiązanie pomiędzy zmianami stężeń minimum jednej z badanych adipokin lub interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej i sposobem utrzymania koni z kulawizną spowodowaną PSD (brak lub regularne padokowanie zwierząt) i powiązanie to osiągnie założoną w pracy istotność statystyczną ( $p \leq 0,05$ ).

*Hipoteza zerowa nr 7:*

Brak jest powiązań pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej koni objętych badaniem, a wybranymi parametrami charakterystyki klinicznej: wiek, płeć, parametry morfologii krwi, stężenia w surowicy elektrolitów (sodu, potasu i wapnia).

*Hipoteza alternatywna nr 7:*

Obecne są powiązania pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej koni objętych badaniem, a wybranymi parametrami charakterystyki klinicznej: wiek, płeć, parametry morfologii krwi, stężenia w surowicy elektrolitów (sodu, potasu i wapnia).

Odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej następują, jeśli wystąpi powiązanie pomiędzy zmianami stężeń minimum jednej z badanych adipokin lub interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej koni objętych badaniem i wybranymi parametrami charakterystyki klinicznej: wiek, płeć, parametry morfologii krwi, stężenia w surowicy elektrolitów (sodu, potasu i wapnia) i powiązanie to osiągnie założoną w pracy istotność statystyczną ( $p \leq 0,05$ ).

*Hipoteza zerowa nr 8:*

Brak jest istotnych wzajemnych powiązań pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej koni objętych badaniem.

*Hipoteza alternatywna nr 8:*

Występują istotne statystycznie wzajemne powiązania pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej koni objętych badaniem.

Odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej następują, jeśli stwierdzone zostanie minimum jedno wzajemne powiązanie poziomów stężeń badanych adipokin lub interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej koni objętych badaniem i powiązanie to osiągnie założoną w pracy istotność statystyczną ( $p \leq 0,05$ ).

## 5. Materiał i metody.

### 5.1. Kryteria włączenia i wyłączenia do grup

Badaniem objęto 36 koni.

**Grupę badaną** (nazwaną w skrócie „ORT”) stanowiło 27 pacjentów Katedry i Kliniki Chirurgii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie leczonych z powodu desmopatii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego (Proximal Suspensory Desmopathy) i spowodowaną tym schorzeniem kulawizną (zaburzenie ruchu w obrębie układu mięśniowo – szkieletowego), bez schorzeń współistniejących.

Zwierzęta do grupy badanej kwalifikowano w oparciu o poniższe kryteria:

- kulawizna trwająca nie krócej niż 21 dni,
- diagnoza PSD,
- wiek konia pomiędzy 4 a 20 lat,
- przedział 2-3 BCS (Body Condition Scoring of Horses),
- brak objawów schorzeń współistniejących,
- brak leczenia w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie.

**Grupę kontrolną** (nazwaną w skrócie „K”) stanowiło 9 koni bez kulawizny - bez zaburzeń ruchu o podłożu chorobowym, w odniesieniu do układu mięśniowo – szkieletowego oraz bez innych chorób współistniejących.

Zwierzęta do grupy kontrolnej kwalifikowano w oparciu o poniższe kryteria:

- brak diagnozy PSD i kulawizny po badaniu wykonanym celem rutynowej kontroli, profilaktyki lub badanie kontrolne – kliniczne, zgodnie z wolą i wiedzą właściciela,
- wiek konia pomiędzy 4 a 20 lat,
- przedział 2-3 BCS (Body Condition Scoring of Horses),
- brak objawów schorzeń współistniejących,
- brak leczenia w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie,
- świadoma zgoda właściciela na udział w badaniu.

Aby zminimalizować wpływ czynników mogących potencjalnie wpływać na poziomy badanych adipokin zastosowano następujące kryteria wykluczenia z badania:

- klasy 0 -1 oraz 4-5 BCS (Body Condition Scoring of Horses),
- obecność zdiagnozowanych innych urazów układu mięśniowo – szkieletowego,
- choroby dróg oddechowych,
- okres rui,
- płęć konia - ogier.

## 5.2. Charakterystyka zwierząt objętych badaniem.

Charakterystykę zwierząt objętych badaniem przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Charakterystyka koni objętych badaniem.

| Cecha   |              | Grupa PSD      | Grupa kontrolna |
|---|--------------|----------------|-----------------|
| płęć<br>n (%)   | klacz        | 25             | 6               |
|   | wałach       | 50             | 19              |
| wiek (lata)<br>mediana (min-max)                                |              | 13<br>(9 – 20) | 7<br>(4-18)     |
| Rasa<br>n (%)   | SP           | 93             | 78              |
|   | Wielkopolska | 7              | 0               |
|   | inne         | 0              | 22              |
| Skala BCS<br>n (%)  | BCS 2        | 81             | 78              |
|   | BCS 3        | 19             | 22              |
| SP – rasa tzw. „szlachetna półkrew”, BCS – Body Condition Scale |              |                |                 |

Porównanie wieku koni w grupie PSD i grupie kontrolnej wykazało istotną różnicę ( $U = 56$ ,  $p = 0.03$ ).

Grupa PSD i grupa kontrolna nie różniła się istotnie w zakresie płęci ( $\chi^2 = 0,075$ ,  $p = 0,78$ ).



### 5.3. Schemat badania kwalifikującego do grupy badanej.

Badanie kwalifikujące do grupy badanej obejmowało:

- szczegółowy wywiad lekarsko-weterynaryjny dotyczący objawów, sposobu utrzymania, żywienia, użytkowania oraz historii zdrowia zwierzęcia,
- badanie kliniczne, w tym ocena BCS (Body Condition Scoring of Horses),
- badania obrazowe,
- badania laboratoryjne.

#### 5.3.1 Wywiad lekarsko-weterynaryjny

Szczegółowy wywiad lekarsko-weterynaryjny obejmował pytania dotyczące:

- objawów,
- sposobu utrzymania,
- sposobu żywienia,
- sposobu użytkowania,
- historii zdrowia zwierzęcia.

Stosowano następujące definicje określeń wykorzystywanych do scharakteryzowania grupy „kulawizna”: zmiana chodu konia, zazwyczaj spowodowana bólem lub mechanicznym ograniczeniem;

„schorzenie chroniczne”: objawy chorobowe mogące występować przy PSD, w tym m.in. kulawizna, utrzymujące się nie krócej niż 21 dni;

„sposób utrzymania”: określa warunki codziennego bytowania koni, tzn. czy miały dostęp do wybiegu i czas ich przebywania poza stajnią;

„padokowanie”: oznacza, że koń przebywał na wybiegu, bez względu na jego powierzchnię, przynajmniej raz dziennie przez minimum 2 godziny minimum przez 4 dni w tygodniu;

„brak padokowania”: oznacza, że warunki utrzymania konia nie spełniały kryteriów podanych dla określenia „padokowania”; wychodzenie z boksu jedynie na trening, spacer w rękę lub / i korzystanie z karuzeli kwalifikowano jako „brak padokowania”;

„sposób użytkowania”: określa warunki użytkowania konia przez jeźdźca tzn. regularna praca pod siodłem; konie użytkowane były do jazdy rekreacyjnej lub rekreacji sportowej;

„**trening**”: codzienna praca pod siodłem, trwająca minimum od 40 do 60 minut dziennie, przynajmniej 4 razy w tygodniu, niezależnie od dyscypliny jeździeckiej i poziomu wyszkolenia konia i jeźdźca;

„**brak treningu**”: oznacza, że warunki użytkowania konia przez jeźdźca nie spełniały kryteriów podanych dla określenia „trening”.

Charakterystyka koni z grupy PSD i grupy kontrolnej w oparciu o wywiad została przedstawiona w Tabeli 2.

**Tabela 2.** Charakterystyka koni z grupy PSD i grupy kontrolnej.

| wywiad                         | Grupa PSD  | Grupa kontrolna  |
|--------------------------------|--|--|
| objawy                         | Kulawizna, niechęć do ruchu, zaburzenia behawioralne | Brak kulawizny, brak niechęci do ruchu, brak zaburzeń behawioralnych |
| kulawizna                      | 27 (100%)  | 0(0%)  |
| • k. przednia prawa            | 44   | -  |
| • k. przednia lewa             | 41%  | -  |
| • k. tylna prawa               | 4  | -  |
| • k. tylna lewa                | 11   | -  |
| (inne)potykanie się            | 4  |  |
| sposób utrzymania              | 36 (100%)  |  |
| padokowanie                    | 61   | 26   |
| • bez padokowania              | 14   | 6  |
| sposobu użytkowania            | 36(100%)   |  |
| • trening (pracujące)          | 22   | 19   |
| • brak treningu (niepracujące) | 53   | 5  |

### 5.3.2 Badania kliniczne i obrazowe:

Celem zmniejszenia liczby zmiennych mogących wpływać na wynik badania klinicznego oraz utrzymania podobnych warunków badania, wszystkie etapy badania wszystkich koni wykonywała jedna osoba – autorka niniejszej pracy, o stopniu wykształcenia i doświadczenia odpowiednim do postawienia prawidłowej diagnozy (lekarz weterynarii).

Badanie kliniczne obejmowało następujące etapy:

#### 1. Badanie ortopedyczne zwierzęcia „w stój”:

- postawa, konformacja, ocena skątownia stawów, konformacja puszki kopytowej, umięśnienie, utrzymanie zwierzęcia,
- badanie palpacyjne (głowa, szyja, grzbiet, k. piersiowe, k. miedniczne w tym dostępne struktury ścięgnowe),
- badanie czółkami kopytowymi w celu wykluczenia lub potwierdzenia reakcji na ucisk w obrębie puszki i podeszwy kopytowej,
- próby zginania i sprawdzenie zakresu ruchomości w obrębie poszczególnych odcinków kręgosłupa oraz stawu szczytowo potylicznego,
- bierne próby pro- i retrakcji, próby zginania kończyn piersiowych i miednicznych,
- ocena kondycji koni (umięśnienie, otłuszczenie) w oparciu o skalę BCS (Body Condition Scale).

**Tabela 3.** Skala BCS, na podstawie której dokonywano oceny kondycji koni przed włączeniem do badania.

| skala BCS         | Szyja  | Grzbiet i żebra   | Miednica   |
|-------------------|--|---|--|
| 0<br>bardzo chudy | Chuda, wąska szyja, szczególnie u podstawy, widoczne zapadnięta (wklęsła) okolica szyi.                          | Wyraźnie zarysowane żebra oraz wyrostki kolczaste kręgosłupa.   | Widoczne zarysowane guzy krzyżowe oraz biodrowe i kulszowe, znaczące wgłębienie w okolicy guzów kulszowych oraz pod ogonem.  |
| 1 chudy           | Wąska szyja z widocznym zapadniętą (wklęsłą) środkowa i dolna okolica szyi.                                      | Wyraźnie widoczne żebra, skóra powlekająca kręgosłupa z widocznymi wyrostkami kolczastymi kręgosłupa.   | Mięśnie okolicy lędźwiowo-krzyżowej wklęsłe (zapadnięte), skóra w tej części okolicy miednicy o konsystencji jędrnej, mięśnie miednicy widoczne, wklęsła, zapadnięta okolica pod ogonem.   |
| 2<br>umiarkowany  | Wąska ale mocna.   | Żebra zarysowane, widoczne, wyrostki kolczyste widoczne w niewielkim stopniu, wyczuwalne.   | Mięśnie odcinka lędźwiowo – krzyżowego wyraźnie widoczne, mięśnie okolicy miednicy płaskie, skóra jędrna, z niewielką warstwą tłuszczu, Okolica po ogonem wklęsła w nieznacznym stopniu.   |
| 3 prawidłowy      | Szyja solidna (masywna), brak tzw. grzebienia tłuszczowego (z wyjątkiem ogierów).                                | Żebra niewidoczne, ale dobrze wyczuwalne, wzdłuż kręgosłupa brak wgłębienia po obu stronach wyrostki kolczaste kręgosłupa wyczuwalne, niewidoczne.                      | Okolica odcinka krzyżowo-lędźwiowego pokryta jędrną skórą i wyraźną, podskórna warstwą tłuszczową, zad wyraźnie zaokrąglony, brak wgłębienia pod ogonem. Miednica łatwo wyczuwalna.  |
| 4 gruby           | Masywna, często z grzebieniem tłuszczowym w okolicy więzadła.  | żebra niewidoczne, Trudno wyczuwalne, wzdłuż kręgosłupa trudno wyczuwalne wyrostki kolczyste, wyraźna warstwa tłuszczowa po obu stronach mięśnia najdłuższego grzbietu. | Okolica odcinka lędźwiowo – krzyżowego i miednicy pokryta skórą i znaczna warstwą tkanki tłuszczowej, zad zaokrąglony, struktury anatomiczne miednicy zwyczajowo dostępne, trudno wyczuwalne.                                      |
| 5 bardzo gruby    | Wyraźny grzebień tłuszczowy w dogrzebietowej części szyi, bardzo szerokie i widocznie zarysowane fałdy tłuszczu. | Żebra pokryte skórą z znaczną warstwą tkanki tłuszczowej, podskórnej, niewyczuwalne; wyrostki kolczyste trudno wyczuwalne, grzbiet płaski, szeroki.                     | Okolica odcinka krzyżowo lędźwiowego i miednicy pokryta skórą wyraźna, gruba warstwa tkanki tłuszczowej podskórnej, skóra rozciągnięta, lokalizacja palpacyjne struktur anatomicznych okolicy miednicy niemożliwa – niewyczuwalne. |

Tabela została zaadaptowana na podstawie opracowania naukowego Henneke D.R i wsp. [Mottet R. i in., 2009].

## 2. Badanie zwierzęcia w ruchu:

- badanie w stępie na prostych na twardym podłożu,
- badanie w kłusie na prostych na twardym podłożu,
- badanie w stępie na kołach na miękkim podłożu,
- badanie w kłusie na kołach na miękkim podłożu,
- badanie pod siodłem, jeżeli wymagała tego dalsza diagnostyka.



**Rycina 7.** Badanie kliniczne konia w ruchu, w kłusie na prostych na twardym podłożu, adekwatnie do warunków.

Ocena kulawizny u każdego konia przeprowadzana była na podstawie sześciostopniowej skali, która opiera się na obserwacjach uzyskanych podczas badania klinicznego konia w ruchu według przedstawionego powyżej protokołu. (Lameness Grading System: American Association Equine Practitioners (AAEP), 2020).

System ocen według wytycznych AAEP składał się z 6 stopni od 0 do 5:

- stopień 0 w każdych warunkach kulawizna nie jest widoczna,
- stopień 1 kulawizna trudna do zaobserwowania, widoczna w zależności od okoliczności,
- stopień 2, kulawizna trudna do zaobserwowania w stępie lub kłusie na linii prostej, ale widoczna w pewnych określonych okolicznościach,
- stopień 3, kulawizna możliwa do zaobserwowania w każdych okolicznościach,
- stopień 4 kulawizna widoczna w stępie, niezależnie od okoliczności,
- stopień 5, kulawizna wyraźna, koń minimalnie obciąża kończynę podczas ruchu i/oraz w spoczynku.



**Rycina 8.** Badanie kliniczne konia w stępie, na kole, na miękkim podłożu.



**Rycina 9.** Badanie kliniczne konia w kłusie, na miękkim podłożu. Zdiagnozowano desmopatię proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego w lewej kończynie piersiowej.



**Rycina 10.** Badanie kliniczne konia w kłusie na kole, na miękkim podłożu. U zwierzęcia zdiagnozowano desmopatię proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego w prawej kończynie piersiowej.

Wykonano czynnościowe próby zginania kończyn piersiowych i miednicznych u każdego badanego zwierzęcia. Oceny dokonywano na podstawie obserwacji w kłusie, na prostych podczas ruchu od badającego i w stronę badającego.

Oceniano stopień kulawizny podczas prób zginania:

- próba ujemna = brak zmiany w sposobie poruszania (kulawizna nieobecna),
- próba nieznacznie pozytywna: lekkie zaostrenie kulawizny po zgięciu, obserwowane tylko w pierwszych krokach w kłusie (kulawizna obecna +),
- próba umiarkowanie pozytywna: kulawizna nasilona w momencie oddalania od badającego, w drodze powrotnej, koń porusza się jak przed próbą zginania (kulawizna obecna ++),
- próba silnie pozytywna: wyraźne zaostrenie kulawizny podczas każdego etapu poruszania się zwierzęcia (kulawizna obecna +++).

### 3. Znieczulenia diagnostyczne.

- znieczulenia diagnostyczne wykonywano, jeżeli lekarz uznał, że takie czynności są niezbędne, w celu wykluczenia lub potwierdzenia bólu w okolicy objętej znieczuleniem diagnostycznym.

### 4. Badania obrazowe.

- badanie ultrasonograficzne,
- zdjęcia rentgenowskie,
- decyzja o potrzebie wykonania badań obrazowych podejmowana była indywidualnie według wskazań medycznych, na podstawie wyników badań poprzedzających oraz po konsultacji i za zgodą właściciela konia.

Badania rentgenowskie wykonano u 3 koni. W badaniu rentgenowskim stwierdzono w dwóch przypadkach zmiany w obszarze PSL, w przypadku 1 konia zmiany w okolicy kości śródreżca II kończyny piersiowej.

Obrazowanie ultrasonograficzne wykonano aparatem firmy Esoate, model MyLab™One, przy użyciu zintegrowanej sondy liniowej. Banie przeprowadzono u 36 koni i w przypadku 9 koni (grupa kontrolna) był widoczny brak zmian o charakterze radiologicznym w obrębie obrazowanych struktur. W przypadku 27 koni (grupa badana) stwierdzono zmiany o charakterze desmopatii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego.



### 5.3.3 Badania laboratoryjne

W celu wykluczenia stanów mogących istotnie wpływać na stan kliniczny zwierząt oraz oceniane w badaniu parametry biochemiczne u wszystkich koni wykonano ocenę podstawowych parametrów morfologii krwi i poziomu elektrolitów (sodu, potasu i wapnia).

Badania powyższe wykonano w Laboratorium Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie z zastosowaniem standardowych technik laboratoryjnych. Krew do badań pobierano podczas rutynowych badań, które były przeprowadzane u pacjentów w terenie lub w szpitalu dla dużych zwierząt Kliniki i Katedry Chirurgii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. Materiał pobierano przy pomocy próbowko-strzykawek z odpowiednim podłożem. Wyniki przedstawiono w postaci statystyk opisowych w Tabeli 4.

Badane parametry mieściły się w zakresie norm laboratoryjnych u wszystkich zakwalifikowanych do badania zwierząt.

**Tabela 4.** Wyniki badań laboratoryjnych koni objętych badaniem.

| Parametr  | Grupa PSD<br>[media, min-max] | Grupa kontrolna<br>[media, min-max] |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------------|
| RBC       | 7,98; 6,49 – 8,91             | 7,36; 6,75 - 9,52                   |
| Hb        | 12,5; 11,1 -15,6              | 12,3; 10 -13,7                      |
| MCH       | 16,5; 14-17,8                 | 15,8; 15,1 – 16,9                   |
| MCHC      | 35,3; 34,4-36,9               | 34,8; 34- 35,9                      |
| MCV       | 46,6; 40,4-48,5               | 44,2; 43,4 – 49,7                   |
| WBC       | 7,51; 1,6-12,47               | 7,077; 5,17 -10,64                  |
| NEU       | 4,6250; 0,7460 -7,861         | 4,125; 2,9260 – 7,8230              |
| Limfocyty | 1,8390; 0,6320 – 3,5760       | 2,0680; 1,8080- 2,0680              |
| NLR       | 2,3003; 1,0144 - 4,7508       | 1,8559; 1,0544-3,7902               |
| MLR       | 0,1900; 0,1131 -0,2907        | 0,1881; 0,1131 – 0,2907             |
| Plt       | 87; 8-135                     | 81; 9-153                           |
| Na        | 134; 129-137                  | 134; 130-137                        |
| K         | 4,1; 3,2-5,2                  | 3,8; 2,1-4,6                        |
| Ca        | 1,74; 1,53 – 2,73             | 1,65; 1,56-1,81                     |

## **5.4. Materiał**

Materiał do badań stanowiła krew obwodowa w ilości 10 ml pobierana z żyły szyjnej zewnętrznej do probówek zawierających EDTA podczas rutynowych badań, które były wykonywane u diagnozowanych i leczonych pacjentów Katedry i Kliniki Chirurgii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. Krew od koni z grupy kontrolnej pobierana była w taki sam sposób. Wszystkie czynności wykonywano za zgodą i wiedzą właścicieli.

Próbki krwi poddawane były następnie opracowaniu laboratoryjnemu: schłodzenie do temperatury 4°C oraz wirowanie przez 10 min z prędkością 1500rpm. Uzyskane osocze było zbierane, porcjowane i przechowywane w temperaturze -80°C do momentu dalszych oznaczeń.

## **5.5 Metoda zastosowana do oceny poziomu stężenia adipokin i interleukiny 8.**

Poziomy stężenia leptyny, rezystyny, wisfatyny oraz interleukiny 8 oceniano przy zastosowaniu metody opartej o kulki magnetyczne, z zastosowaniem komercyjnie dostępnych zestawów Multiplex oraz automatycznego analizatora MagPiX firmy Luminex®.

Technologia ta umożliwia oznaczenie stężenia wielu różnych molekuł w jednej próbce badanej. W przedstawionym badaniu w jednej próbce osocza oznaczono jednocześnie stężenie: leptyny, rezystyny, wisfatyny oraz stężenie interleukiny 8.

Technologia Luminex® oparta jest o wykorzystanie mikrokulek polistyrenowych lub magnetycznych. W przedstawionym badaniu pomiary uzyskano na podstawie identyfikacji poszczególnych kulek magnetycznych, zawierających barwnik fluorescencyjny.

Przeciwciała znajdujące się na powierzchni kulek, wykazują powinowactwo do poszczególnych antygenów, umożliwiając oznaczenie badanych markerów.

Komercyjnie dostępny zestaw Multiplex do oznaczania badanych substancji, po konsultacji z producentem zestawu, dokonano porównania sekwencji badanych cytokin u koni i ludzi stwierdzono zadowalający poziom homologii.

Po analizie otrzymanych wyników dla wybranych substancji we krwi koni, podjęto decyzję o wykorzystaniu zestawu Multiplex do oznaczenia poziomu badanych cytokin i IL-8 w przedstawionym badaniu.

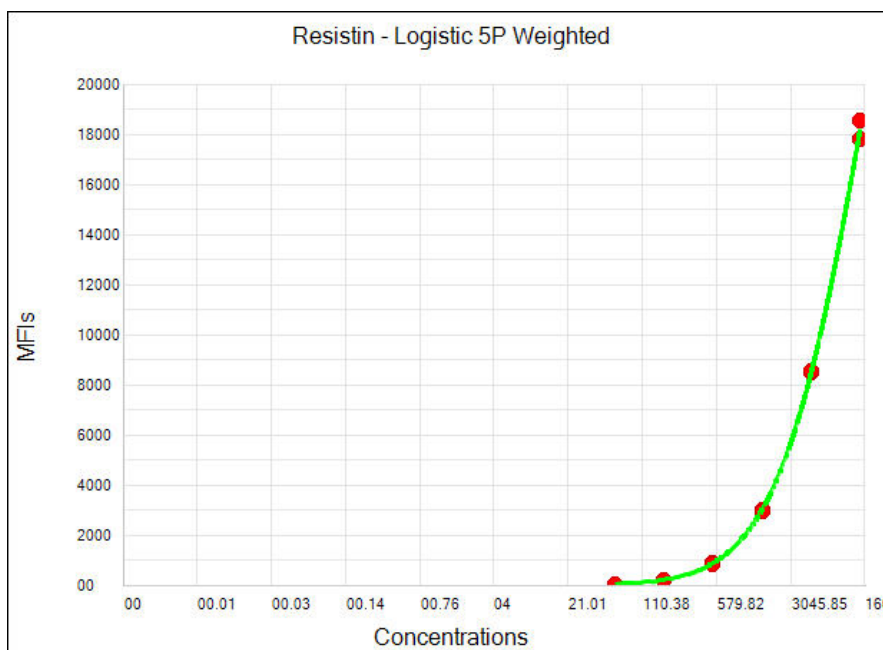
#### **5.5.1. Przebieg doświadczenia.**

Próbki osocza zostały rozcieńczone w odpowiedni sposób i dodane do mikrokulek opłaszczonych przeciwciałami wychytującymi, które kolejno związały się z odpowiednimi substancjami, umożliwiając ich oznaczenie. W następnym etapie mieszaninę uzupełniono o biotynylowane przeciwciała detekcyjne wiążące się z konkretnymi markerami podlegającymi oznaczeniu. Utworzyły one kompleks: antygen-przeciwciało. W ostatnim etapie inkubowano mieszaninę reakcyjną z kompleksem streptawidyna-fikoerytryna aby ukończyć reakcję na powierzchni każdej z kulek.

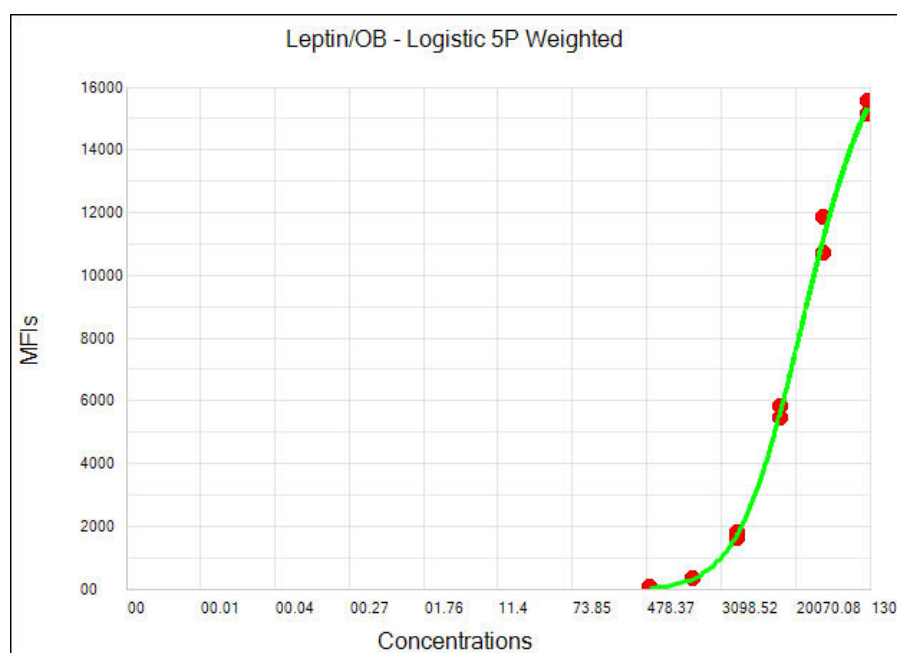
Ocena ilościowej dokonano w oparciu o natężenie sygnału fluorescencyjnego, co pozwoliło na uzyskanie końcowego wyniku testu.

Ocenę stężenia wybranych adipokin oraz interleukiny 8 przeprowadzono zgodnie z protokołem producenta. Obliczenia stężeń wykonano według pięcioparametrowej krzywej standardowej logarytmicznej używając oprogramowania xPonent 4.2.

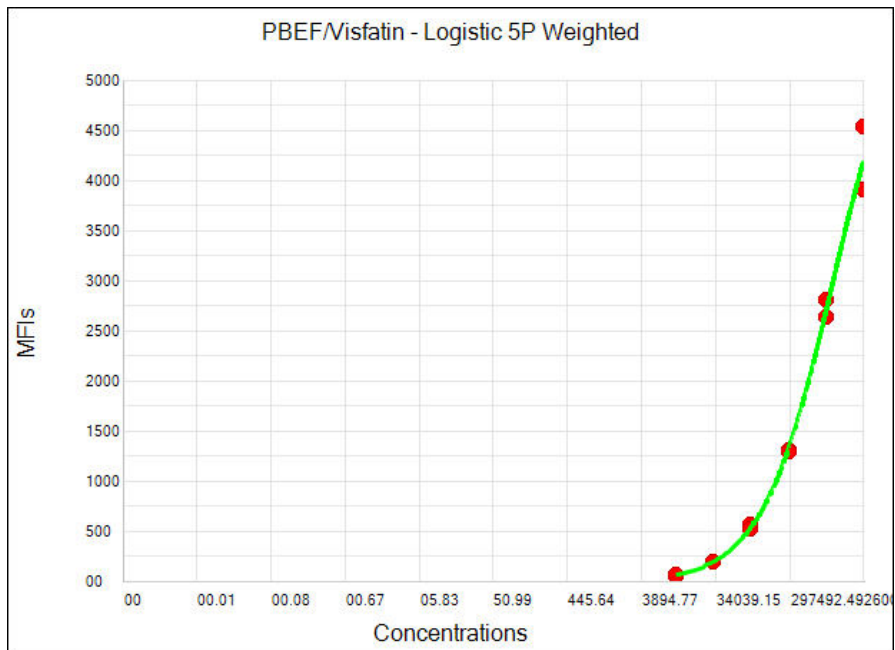
Krzywe standardowe użyte do oznaczenia stężenia badanych adipokin oraz interleukiny 8 zostały przedstawione na wykresach 1-4.



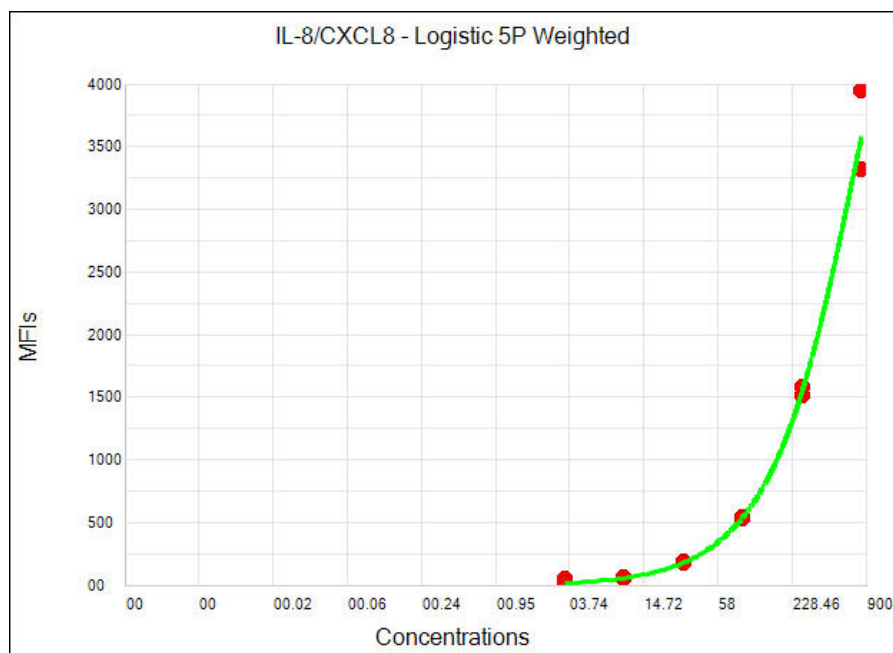
**Wykres 1.** Krzywa standardowa logarytmiczna 5-parametrowa użyta do obliczania rezystyny; współczynnik korelacji  $R^2 = 0.996$



**Wykres 2.** Krzywa standardowa logarytmiczna 5-parametrowa użyta do obliczania leptyny; współczynnik korelacji  $R^2 = 0.963$

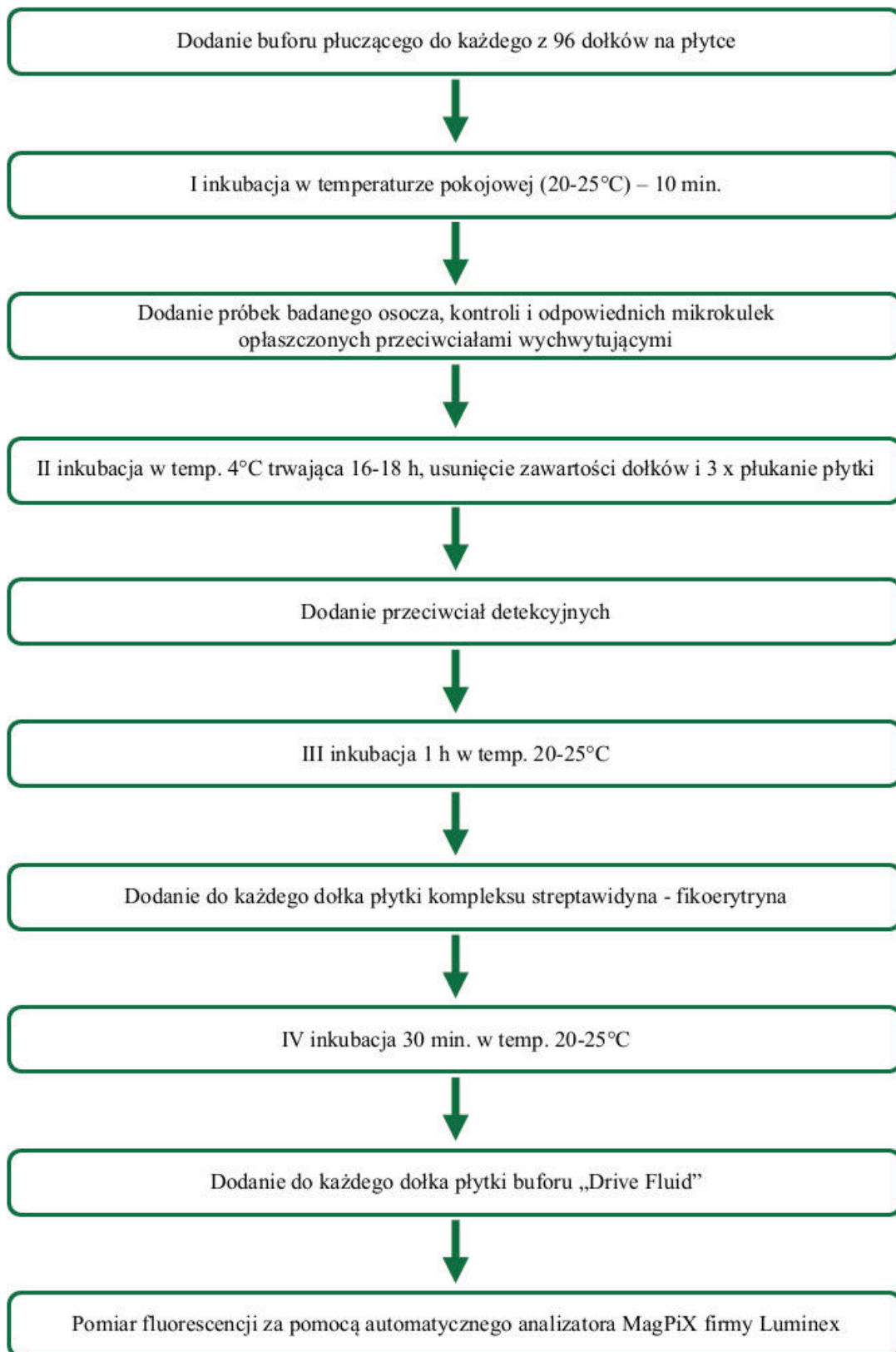


**Wykres 3.** Krzywa standardowa logarytmiczna 5-parametrowa użyta do obliczania visfatyny; współczynnik korelacji  $R^2= 0.995$



**Wykres 4.** Krzywa standardowa logarytmiczna 5-parametrowa użyta do obliczania IL-8; współczynnik korelacji  $R^2= 0.913$

Rycina 11. Schemat oznaczenia stężeń adipokin i interleukiny 8.



## 5.6 Analiza statystyczna.

Dane uzyskane w trakcie badania poddano opisowej i porównawczej analizie statystycznej. Statystyki opisowe dla zmiennych ilościowych zgodnych z rozkładem normalnym zostały zaprezentowane za pomocą średniej arytmetycznej [X] i odchylenia standardowego [SD], natomiast dla zmiennych niezgodnych z rozkładem normalnym zostały przedstawione za pomocą mediany [Me] i zakresu - rozstępu wartości [Min-max].

Do analizy rozkładu normalnego badanych zmiennych użyto testu Shapiro-Wilka. Ocena istotności różnic pomiędzy próbami w zależności od rozkładu badanych zmiennych oraz liczby porównywanych grup przeprowadzono w oparciu o parametryczne oraz nieparametryczne testy statystyczne. Do porównania zmiennych o rozkładzie normalnym zastosowano test *t*-Studenta. Do porównania zmiennych niezgodnych z rozkładem normalnym wykorzystano test Manna-Whitneya.

Do analizy prostych zależności między pojedynczymi zmiennymi został użyty test korelacji. We wszystkich analizach korelacji konieczne było zastosowanie testu nieparametrycznego rang Spearmana, ze względu na brak rozkładu normalnego jednej lub obu korelowanych zmiennych.

Wyniki przedstawiono w postaci tabel (z wyszczególnieniem istotnych statystycznie zależności między grupami badanymi) oraz rycin (dla wyników znamienych statystycznie). Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu MedCalc. W analizie przyjęto 5% ryzyko błędu wnioskowania i za istotne statystycznie uznano wyniki o „*p*” mniejszym lub równym 0,05.

### **5.7. Opinia Komisji Badań Naukowych Katedry i Kliniki Chirurgii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie.**

Badanie zostało przeprowadzone po otrzymaniu zgody Komisji Badań Naukowych Katedry i Kliniki Chirurgii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie.

Materiał wykorzystany do badania (krew żylna), stanowił nadmiar próbki krwi pobieranej od koni w celu przeprowadzenia rutynowych badań w trakcie diagnostyki wykonywanych na zlecenie właścicieli koni. Właściciele prawni zwierząt wyrazili świadomą zgodę na uczestnictwo ich zwierząt w badaniu. Kopia opinii i zgody Komisji Badań Naukowych Katedry i Kliniki Chirurgii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie jest załącznikiem do przedstawionej rozprawy (Załącznik nr 1).



## 6. Wyniki badań i dyskusja

### 6.1 Wyniki

Celem przetestowania hipotez zerowych przeprowadzono porównania stężeń wybranych adipocytokin w następujących grupach badanych wydzielonych na podstawie:

1. Konie diagnozowane pod kątem występowania zespołu proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego, podział na dwie grupy:

ORT – konie chore, grupa koni ze zdiagnozowaną desmopatią proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego (PSD), patologiczne zmiany widoczne w obrazie ultrasonograficznym w obszarze proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego (n = 27),

K – grupa kontrolna, konie zdrowe, brak kulawizny w stępie i kłusie, brak zmian widocznych w badaniu klinicznym i radiologicznym (n = 9).

2. Podział na dwie grupy z uwzględnieniem sposobu wykorzystania zwierząt.

TRN – konie będące w cyklu treningowym (konie pracujące),

NTR – konie nie będące w regularnym treningu (konie niepracujące).

3. Podział na dwie grupy (z uwzględnieniem sposobu utrzymania zwierząt)

PA – konie padokowane,

NPA – konie niepadokowane.

## 6.2. Wyniki dotyczące charakterystyki klinicznej koni objętych badaniem.

Zmienne dotyczące kulawizn kończyn w odniesieniu do adipocytokin i istotne dla tematyki pracy przeanalizowano statystycznie i przedstawiono poniżej w postaci tabel i wykresów. Dane zostały uzyskane podczas wywiadu oraz badania klinicznego, rutynowo wykonywanych wizyt terenowych lub podczas pobytu pacjentów w Klinice Katedry Chirurgii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie.

Zmienne dla wszystkich badanych pacjentów.

Charakterystykę zwierząt objętych badaniem przedstawiono w tabelach 1 i 2.

W grupie koni ze zdiagnozowanym desmopatią proksmalnego przyczepu mięśnia międzykostnego było dwukrotnie więcej wałachów niż klaczy, podobnie większy odsetek w grupie kontrolnej stanowiły osobniki płci męskiej (odpowiednio 19% do 6%).

Porównanie wieku koni między grupą zwierząt z PSD, a grupą kontrolną wykazało istotną statystycznie różnicę ( $U = 56$ ,  $p = 0,03$ ) We wszystkich badanych grupach nie odnotowano korelacji w aspekcie rasy zwierząt czy wskaźnika BCS.

U koni ze zdiagnozowanym PSD w 85% przypadków odnotowano kulawiznę kończyn piersiowych ( w tym: 44% PKP, 41% LKP).

### 6.3. Porównanie stężeń wybranych adipokin i IL-8 w grupach badanych.

#### 6.3.1. Porównanie stężeń badanych adipokin i IL-8 w grupach ORT i K.

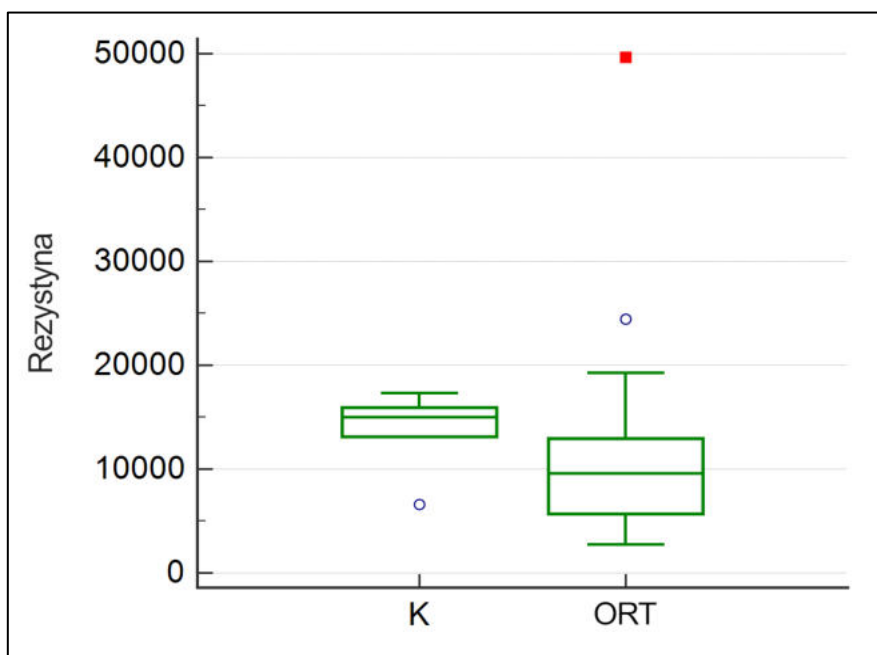
Stężenie rezystyny w surowicy koni z diagnozą desmopatii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego, było istotnie niższe w porównaniu do koni z grupy kontrolnej ( $U = 56,0$ ,  $p = 0,027$ ). (Tabela 5, wykres 5)

**Tabela 5.** Porównanie stężeń rezystyny, leptyny, visfatyny i IL-8 w grupach ORT i K.

| Zmienne       | n  | Me         | Min.       | Max.        | U     | p      |
|---------------|----|------------|------------|-------------|-------|--------|
| Rezystyna K   | 9  | 14981,7110 | 6591,2750  | 17265,3050  | 56,00 | 0,0274 |
| Rezystyna ORT | 27 | 9565,0370  | 2690,5260  | 49675,4500  |       |        |
| Leptyna K     | 9  | 16683,5925 | 16031,6030 | 18398,1930  | 102   | 0,9348 |
| Leptyna ORT   | 27 | 16683,5925 | 15190,3860 | 20999,5570  |       |        |
| Visfatyna K   | 9  | 77270,1855 | 63779,9170 | 125321,9510 | 91,50 | 0,7197 |
| Visfatyna ORT | 27 | 81817,4250 | 18457,6120 | 122158,5310 |       |        |
| IL-8 K        | 9  | 38,2700    | 0,0000     | 83,6720     | 57    | 0,0392 |
| IL-8 ORT      | 27 | 67,1430    | 0,0000     | 162,3760    |       |        |

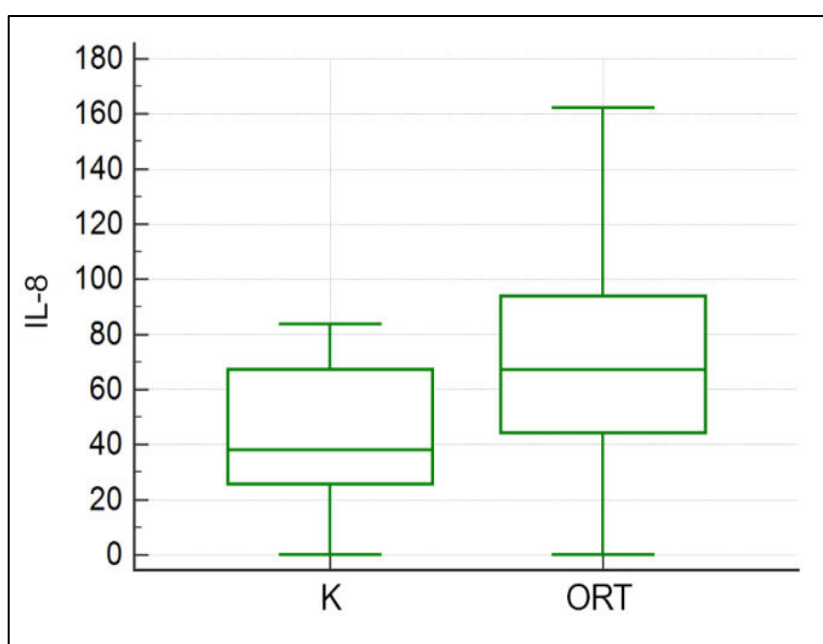
ORT – pozytywna diagnoza PSD (kulawizna, zmiany radiologiczne w obrazie usg), K– negatywna diagnoza PSD (brak kulawizny, brak zmian w obazie radiologicznym usg); wartości badanych adipokin podano w *ng/ml*

W wyniku analizy statystycznej odnotowano istotną różnicę w poziomach stężenia rezystyny pomiędzy grupami ORT i K ( $U = 56$ ,  $p = 0,0274$ ). Mediana dla koni z grupy kontrolnej wynosiła 14981,7110 ng/ml, natomiast w grupie koni ze zdiagnozowanym PSD - 9565,0370 ng/ml (wykres nr 5)



**Wykres 5.** Porównanie stężeń rezystyny pomiędzy grupą ORT i grupą K.

W wyniku analizy statystycznej odnotowano istotną różnicę w poziomach stężenia IL-8 pomiędzy grupami ORT i K ( $U = 57, p = 0,0392$ ), (Tabela 5). Mediana w grupie koni zdrowych wynosiła 38,27 ng/ml, a w grupie koni ze zdiagnozowaną desmopatią proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego – 67,1430 ng/ml. Wykres 6 obrazuje różnice między wskaźnikami stężenia IL-8 u koni z PSD oraz w grupie kontrolnej.



**Wykres 6.** Porównanie stężeń IL-8 pomiędzy grupą ORT i grupą K.

Porównanie poziomów stężeń pozostałych badanych adipokiny: leptyny i wisfatyny w grupach ORT i K, nie wykazało istotnych różnic (Tabela 5).

### 6.3.2. Porównanie stężeń badanych adipokin i IL-8 w grupie koni pracujących i niepracujących.

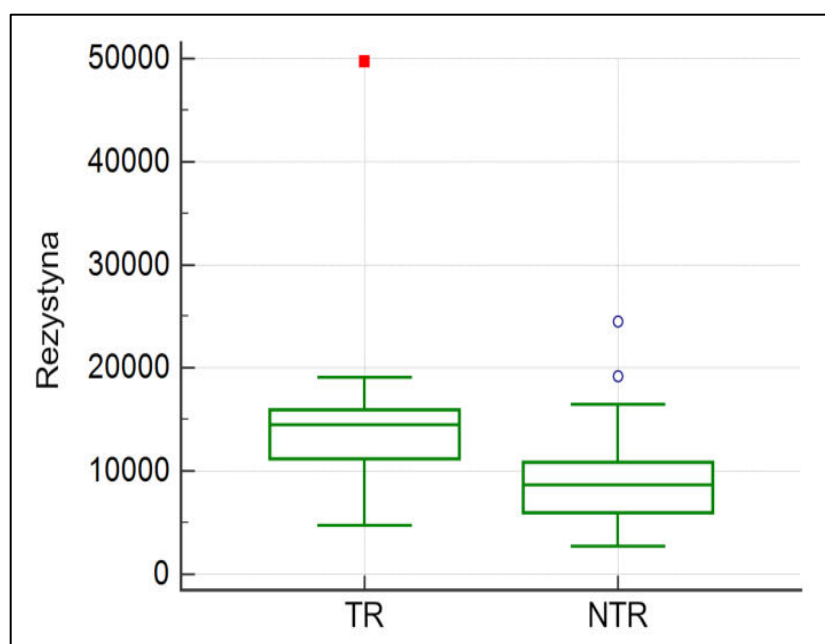
Analiza stężenia rezytyny u wszystkich koni objętych badaniem (bez podziału na chore i zdrowe) wykazała wyższe stężenie rezytyny w surowicy koni regularnie pracujących, trenujących ( $U = 73,0$ ,  $p = 0,016$ ) w porównaniu do koni wyłączonych z pracy (Tabela 6, wykres 7).

**Tabela 6.** Porównanie stężeń rezytyny, leptyny, wisfatyny i IL-8 w grupach ORT i K u wszystkich koni z podziałem na pracujące i konie niepracujące.

| Zmienne       | n  | Me         | Min.       | Max.        | U      | p      |
|---------------|----|------------|------------|-------------|--------|--------|
| Rezytyna TR   | 15 | 14506,7970 | 4695,6970  | 49675,4500  | 73     | 0,0159 |
| Rezytyna NTR  | 21 | 8642,2120  | 2690,5260  | 24478,7770  |        |        |
| Leptyna TR    | 15 | 16844,6110 | 16031,6030 | 20999,5570  | 120,50 | 0,4422 |
| Leptyna NTR   | 21 | 16522,5740 | 15190,3860 | 18094,4940  |        |        |
| Visfatyna TR  | 15 | 75758,1340 | 18457,6120 | 125321,951  | 114,50 | 0,745  |
| Visfatyna NTR | 21 | 83340,3990 | 57867,6820 | 119002,9780 |        |        |
| IL-8 TR       | 15 | 46,5110    | 0,000      | 162,3760    | 106,50 | 0,3026 |
| IL-8 NTR      | 21 | 71,2740    | 0,000      | 137,4950    |        |        |

TR – konie pracujące (w terningu ujeżdżeniowym lub skokowym) NTR – konie niepracujące; (wartości badanych adipokin podano w *ng/ml*)

Podobne porównanie, z uwzględnieniem wykonywania pracy przez zwierzęta, przeprowadzono w grupie koni ze zdiagnozowanym PSD. Analiza wykazała identyczny trend – jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $U = 106$ ,  $p = 0,18$ ) (Tab.7). Różnica w stężeniu rezystyny uwidoczniła została między parametrami dla koni z grupy koni pracujących (TR) - 14506,7970 ng/ml oraz koni niepracujących - 8642,2120 n/ml (NTR).



**Wykres 7.** Porównanie stężeń rezystyny pomiędzy grupą TR i grupą NTR.

### 6.3.3. Porównanie stężenia badanych adipokin i IL-8 w grupie koni padokowanych i niepadokowanych.

W poszczególnych grupach koni z uwzględnieniem ich utrzymania w systemie padokowym (PA) i braku takiego rozwiązania (NPA), mediana dla koni PA wynosiła 10914,8, a dla grupy PA - 5299,3, (U=50, p=1,895) (Tabela 7, wykres 8).

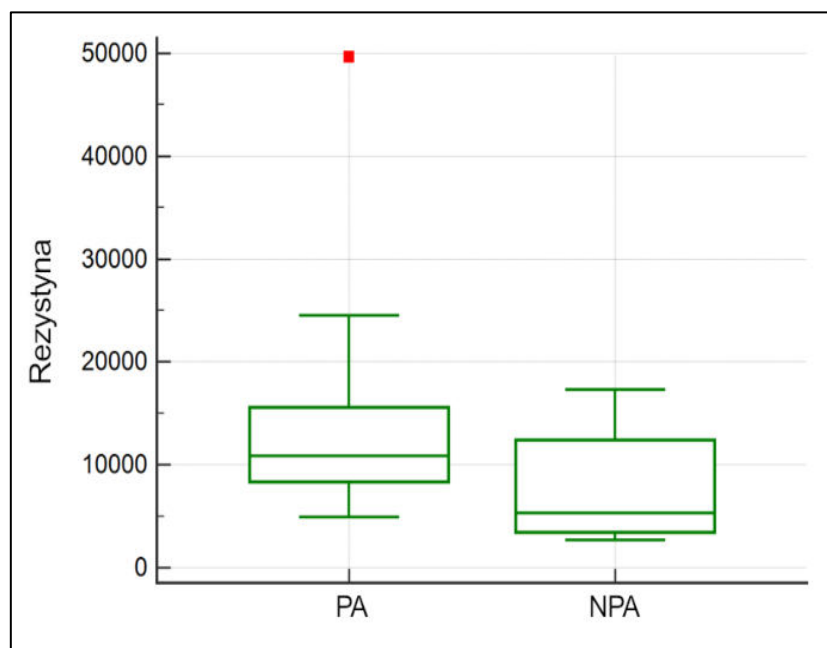
**Tabela 7.** Porównanie stężeń rezystyny, leptyny, wisfatyny i IL-8, z podziałem na konie utrzymywane w systemie padokowym i konie niepadokowane.

| Zmienne       | n  | Me         | Min.       | Max.        | U      | p      |
|---------------|----|------------|------------|-------------|--------|--------|
| Rezystyna PA  | 29 | 10914,7990 | 4875,2030  | 49675,4500  | 50     | 1,895  |
| Rezystyna NPA | 7  | 5299,3300  | 2690,5260  | 17265,3050  |        |        |
| Leptyna PA    | 29 | 16683,5925 | 15698,7030 | 18094,4940  | 55,5   | 1,576  |
| Leptyna NPA   | 7  | 17162,6510 | 16522,5740 | 20999,5570  |        |        |
| Visfatyna PA  | 29 | 73154,9370 | 17392,7210 | 131501,942  | 112,90 | 0,719  |
| Visfatyna NPA | 7  | 83340,3990 | 57867,6820 | 119002,9780 |        |        |
| IL-8 PA       | 29 | 52,6965    | 0,0000     | 162,3760    | 74,50  | 0,4407 |
| IL-8 NPA      | 7  | 75,4050    | 0,0000     | 129,2070    |        |        |

PA – konie utrzymywane w systemie padokowym, NPA – konie niepadokowane; (wartości badanych adipokin podano w *ng/ml*).



Podobne porównanie przeprowadzone zostało dla grupy koni ze zdiagnozowaną desmopatią proksymalnego przyczepu międzykostnego, która wykazała identyczny trend. Gdzie stężenie rezystyny było wyższe u zwierząt padokowanych. Jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $U = 45,0$ ,  $p = 0,18$ ) Tab.9)



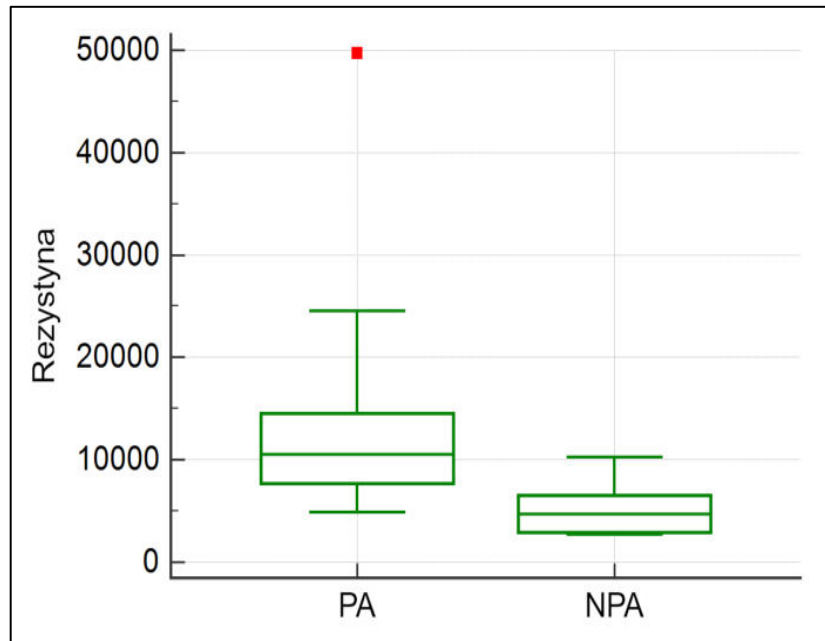
**Wykres 8.** Porównanie stężeń rezystyny pomiędzy grupą PA i grupą NPA.

Podobne porównanie, z uwzględnieniem koni ze stwierdzoną desmopatią przyczepu proksymalnego mięśnia międzykostnego (ORT) oraz grupy kontrolnej (K) przeprowadzone w grupie koni chorych wykazało identyczny trend – jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $U = 45,0$ ,  $p = 0,18$ ) (Tabela 8, wykres 9)

**Tabela 8.** Porównanie stężeń rezystyny, leptyny, visfatyny i IL-8 w grupach z daignozą pozytywną PSD i koni z grupy kontrolnej (K), u wszystkich koni z podziałem na konie utrzymywane w sytemie padokowym i konie niepadokowane.

| Zmienne       | n      | Me         | Min.       | Max.        | U     | p      |
|---------------|--------|------------|------------|-------------|-------|--------|
| Rezystyna PA  | 27 ORT | 10543,5560 | 4875,2030  | 49675,4500  | 10    | 0,0066 |
| Rezystyna NPA | 9 K    | 4695,6970  | 2690,5260  | 10259,5920  |       |        |
| Leptyna PA    | 27 ORT | 16844,6110 | 15698,7030 | 18094,4940  | 39    | 0,5424 |
| Leptyna NPA   | 9 K    | 16522,5740 | 16522,5740 | 20999,5570  |       |        |
| Visfatyna PA  | 27 ORT | 81817,4250 | 57867,6820 | 119002,9780 | 44.50 | 0,8307 |
| Visfatyna NPA | 9 K    | 84863,3730 | 18457,6120 | 122158,5310 |       |        |
| IL-8 PA       | 27 ORT | 67,1430    | 17,7130    | 162,3760    | 46    | 0,9151 |
| IL-8 NPA      | 9 K    | 75,4050    | 73743,39   | 129,2070    |       |        |

PA – konie utrzymywane w sytemie padokowym; NPA – konie niewychodzące na padok; wartości badanych adipokin podano w *ng/ml*.



**Wykres 9.** Porównanie stężeń rezystyny w grupie koni ze zdiagnozowaną desmopatią proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego (ORT) pomiędzy grupą PA i grupą NPA.

### **Wisfatyna**

Nie stwierdzono istotnych różnic – dotyczy wszystkich porównań

### **Leptyna**

Nie stwierdzono istotnych różnic – dotyczy wszystkich porównań

### **Parametry morfologiczne krwi.**

W grupie koni ze zdiagnozowanym zespołem proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego odnotowano istotne różnice w przypadku: wyników dla MCHC, limfocytów oraz krwinek czerwonych.

## 6.4. Zależności pomiędzy poziomami stężeń badanych cytokin oraz parametrami charakterystyki klinicznej

### 6.4.1. Korelacje poziomu stężenia rezystyny

**Tabela 9.** Korelacja pomiędzy poziomem stężenia rezystyny a parametrami charakterystyki klinicznej w grupie wszystkich badanych koni oraz w wydzielonych podgrupach z uwzględnieniem diagnozy desmopatii proksymalnego przyczepu międzykostego.

| Rezystyna         | Wszystkie |                      | ORT |                      | K |                      |
|-------------------|-----------|----------------------|-----|----------------------|---|----------------------|
|                   | n         | <i>r</i><br><i>p</i> | n   | <i>r</i><br><i>p</i> | n | <i>r</i><br><i>p</i> |
| <b>Wiek</b>       | 36        | 0,119<br>0,503       | 27  | 0,294<br>0,1538      | 9 | 0,377<br>0,3178      |
| <b>Ca</b>         | 36        | 0,123<br>0,5341      | 27  | 0,145<br>0,5292      | 9 | 0,857<br>0,0137      |
| <b>RBC</b>        | 36        | 0,085<br>0,6328      | 27  | -0,015<br>0,9447     | 9 | -0,333<br>0,3807     |
| <b>Hgb</b>        | 36        | -0,115<br>0,5156     | 27  | -0,151<br>0,4708     | 9 | -0,367<br>0,3317     |
| <b>MCH</b>        | 36        | -0,438<br>0,0095     | 27  | -0,448<br>0,0247     | 9 | 0,008<br>0,9830      |
| <b>MCHC</b>       | 36        | -0,434<br>0,0103     | 27  | -0,301<br>0,1440     | 9 | -0,136<br>0,7279     |
| <b>MCV</b>        | 36        | -0,275<br>0,1156     | 27  | -0,392<br>0,0529     | 9 | -0,075<br>0,8473     |
| <b>WBC</b>        | 36        | 0,364<br>0,0341      | 27  | 0,488<br>0,0134      | 9 | -0,367<br>0,3317     |
| <b>NEU</b>        | 36        | 0,401<br>0,0187      | 27  | 0,586<br>0,0021      | 9 | -0,300<br>0,4328     |
| <b>Limfocyty</b>  | 34        | 0,036<br>0,8416      | 27  | 0,435<br>0,0297      | 9 | -0,467<br>0,2054     |
| <b>NLR</b>        | 36        | 0,279<br>0,1103      | 27  | 0,502<br>0,0105      | 9 | -0,100<br>0,7980     |
| <b>MLR</b>        | 36        | 0,212<br>0,2296      | 27  | 0,405<br>0,0444      | 9 | 0,033<br>0,9322      |
| <b>Trombocyty</b> | 36        | 0,023<br>0,8963      | 27  | -0,000<br>0,9985     | 9 | -0,350<br>0,3558     |

n – liczebność grupy, r – współczynnik korelacji rang Spearmana, p – poziom istotności

Analiza korelacji poziomu stężenia rezystyny z wybranymi paramterami klinicznymi wykazała istotną, silną korelacje pomiędzy stężeniem rezystyny i parametrami układu białokrwinkowego (WBC, neutrofile, limfocyty, NLR, MLR) w grupie koni ze zdiagnozowanym zespołem przyczepu proksymalnego mięśnia międzykostnego. Stwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rezystyny oraz WBC i wartościami neutrofilii w przypadku wszystkich badanych zwierząt.

#### 6.4.2. Korelacje poziomu stężenia leptyny.

**Tabela 10.** Korelacja pomiędzy poziomem stężenia leptyny a parametrami charakterystyki klinicznej w grupie wszystkich badanych koni oraz w wydzielonych podgrupach z uwzględnieniem diagnozy desmopatii proksymalnego przyczepu międzykostnego.

| Leptyna<br>Par. klin. | Wszystkie |                      | ORT |                      | K |                      |
|-----------------------|-----------|----------------------|-----|----------------------|---|----------------------|
|                       | n         | <i>r</i><br><i>p</i> | N   | <i>r</i><br><i>p</i> | N | <i>r</i><br><i>p</i> |
| <b>Wiek</b>           | 36        | 0,127<br>0,4730      | 27  | -0,109<br>0,5957     | 9 | 0,855<br>0,0068      |
| <b>Ca</b>             | 36        | 0,452<br>0,0178      | 27  | 0,406<br>0,0680      | 9 | 0,783<br>0,0657      |
| <b>RBC</b>            | 36        | -0,076<br>0,6746     | 27  | 0,019<br>0,9263      | 9 | -0,443<br>0,2715     |
| <b>Hgb</b>            | 36        | -0,046<br>0,7993     | 27  | 0,014<br>0,9468      | 9 | -0,228<br>0,5878     |
| <b>MCH</b>            | 36        | -0,038<br>0,8317     | 27  | -0,050<br>0,8112     | 9 | 0,036<br>0,9323      |
| <b>MCHC</b>           | 36        | 0,057<br>0,7537      | 27  | -0,034<br>0,8720     | 9 | 0,337<br>0,4138      |
| <b>MCV</b>            | 36        | -0,109<br>0,5470     | 27  | -0,070<br>0,7395     | 9 | -0,090<br>0,8315     |
| <b>WBC</b>            | 36        | 0,373<br>0,0325      | 27  | 0,377<br>0,0634      | 9 | 0,347<br>0,3993      |
| <b>NEU</b>            | 36        | 0,382<br>0,0283      | 27  | 0,362<br>0,0757      | 9 | 0,575<br>0,1361      |
| <b>Limfocyty</b>      | 36        | -0,001<br>0,9963     | 27  | 0,048<br>0,8186      | 9 | -0,407<br>0,3167     |
| <b>NLR</b>            | 36        | 0,232<br>0,1936      | 27  | 0,164<br>0,4344      | 9 | 0,575<br>0,1361      |
| <b>MLR</b>            | 36        | 0,164<br>0,3629      | 27  | -0,113<br>0,5894     | 9 | 0,814<br>0,0138      |
| <b>Trombocyty</b>     | 36        | -0,045<br>0,8050     | 27  | -0,230<br>0,2691     | 9 | 0,455<br>0,2572      |

Na podstawie analizowanych danych stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny i parametrami układu białokrwinkowego (WBC, neutrofile) w grupie wszystkich koni objętych badaniem.

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny a stężeniem wapnia w osoczu krwi żyłnej u koni z grupy kontrolnej oraz u wszystkich zwierząt objętych badaniem. Jednocześnie widoczna jest silna, dodatnia korelacja między stężeniem tej adipokiny, a wiekiem koni.

### 6.4.3. Korelacje poziomu stężenia wisfatyny.

**Tabela 11.** Korelacja pomiędzy poziomem stężenia wisfatyny a parametrami charakterystyki klinicznej w grupie wszystkich badanych koni oraz w wydzielonych podgrupach z uwzględnieniem diagnozy desmopatii proksymalnego przyczepu międzykostego.

| Wisfatyna  | Wszystkie konie |                      | ORT |                      | K |                      |
|------------|-----------------|----------------------|-----|----------------------|---|----------------------|
|            | n               | <i>r</i><br><i>p</i> | n   | <i>r</i><br><i>p</i> | n | <i>r</i><br><i>p</i> |
| Wiek       | 36              | 0,164<br>0,3627      | 27  | 0,348<br>0,0886      | 9 | 0,205<br>0,6266      |
| Ca         | 36              | 0,073<br>0,7190      | 27  | 0,207<br>0,3689      | 9 | 0,257<br>0,6228      |
| RBC        | 36              | -0,141<br>0,4351     | 27  | 0,380<br>0,0611      | 9 | -0,333<br>0,3807     |
| Hgb        | 36              | -0,079<br>0,6622     | 27  | -0,157<br>0,4535     | 9 | 0,275<br>0,5091      |
| MCH        | 36              | 0,064<br>0,7249      | 27  | 0,097<br>0,6439      | 9 | 0,205<br>0,6266      |
| MCHC       | 36              | -0,091<br>0,6134     | 27  | 0,263<br>0,2040      | 9 | 0,422<br>0,2981      |
| MCV        | 36              | -0,091<br>0,6134     | 27  | -0,128<br>0,5406     | 9 | 0,205<br>0,6266      |
| WBC        | 36              | 0,115<br>0,5237      | 27  | 0,117<br>0,5773      | 9 | -0,084<br>0,8435     |
| NEU        | 36              | 0,165<br>0,3600      | 27  | 0,176<br>0,3990      | 9 | -0,300<br>0,4328     |
| Limfocyty  | 36              | -0,062<br>0,7318     | 27  | -0,116<br>0,5798     | 9 | 0,252<br>0,5479      |
| NLR        | 36              | 0,151<br>0,4012      | 27  | 0,181<br>0,3854      | 9 | -0,100<br>0,7980     |
| MLR        | 36              | -0,088<br>0,6245     | 27  | -0,191<br>0,3611     | 9 | 0,108<br>0,7995      |
| Trombocyty | 36              | -0,047<br>0,7943     | 27  | -0,197<br>0,3462     | 9 | -0,350<br>0,3558     |

Na podstawie dostępnych danych nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem, a analizowanymi parametrami charakterystyki klinicznej.



#### 6.4.4. Korelacje poziomu stężenia interleukiny - 8.

**Tabela 11.** Korelacja pomiędzy poziomem stężenia interleukiny – 8, a parametrami charakterystyki klinicznej w grupie wszystkich badanych koni oraz w wydzielonych podgrupach z uwzględnieniem diagnozy desmopatii proksymalnego przyczepu międzykostego.

| IL-8<br>Par. klin. | Wszystkie konie |                      | ORT |                      | K |                      |
|--------------------|-----------------|----------------------|-----|----------------------|---|----------------------|
|                    | N               | <i>r</i><br><i>p</i> | N   | <i>r</i><br><i>p</i> | N | <i>R</i><br><i>p</i> |
| <b>Wiek</b>        | 36              | 0,266<br>0,1476      | 27  | -0,083<br>0,7052     | 9 | 0,745<br>0,0338      |
| <b>Ca</b>          | 36              | 0,210<br>0,3038      | 27  | 0,028<br>0,9079      | 9 | 0,441<br>0,3809      |
| <b>RBC</b>         | 36              | -0,093<br>0,6204     | 27  | 0,218<br>0,3175      | 9 | -0,627<br>0,0965     |
| <b>Hb</b>          | 36              | 0,017<br>0,9264      | 27  | 0,031<br>0,8925      | 9 | -0,361<br>0,3790     |
| <b>MCH</b>         | 36              | 0,075<br>0,6875      | 27  | -0,088<br>0,6896     | 9 | 0,176<br>0,6772      |
| <b>MCHC</b>        | 36              | 0,158<br>0,3951      | 27  | -0,058<br>0,7910     | 9 | 0,224<br>0,5934      |
| <b>MCV</b>         | 36              | 0,031<br>0,8705      | 27  | -0,004<br>0,9866     | 9 | 0,085<br>0,8417      |
| <b>WBC</b>         | 36              | 0,104<br>0,5774      | 27  | 0,125<br>0,5693      | 9 | 0,169<br>0,6897      |
| <b>NEU</b>         | 36              | 0,121<br>0,5180      | 27  | 0,089<br>0,6878      | 9 | 0,265<br>0,5258      |
| <b>Limfocyty</b>   | 36              | -0,060<br>0,7476     | 27  | 0,085<br>0,7011      | 9 | -0,096<br>0,8204     |
| <b>NLR</b>         | 36              | 0,058<br>0,7558      | 27  | -0,033<br>0,8806     | 9 | 0,265<br>0,5258      |
| <b>MLR</b>         | 36              | 0,195<br>0,2921      | 27  | 0,002<br>0,9928      | 9 | 0,747<br>0,0332      |
| <b>Trombocyty</b>  | 36              | 0,021<br>0,9115      | 27  | -0,067<br>0,7628     | 9 | 0,482<br>0,2265      |

W grupie koni zdrowych widoczna była silna dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem IL-8 i MLR w grupie koni zdrowych. Podobny wynik uzyskano dla stężenia Il-8 i wieku koni.

#### 6.4.4. Zależność pomiędzy stężeniem rezystyny i płcią.

**Tabela 12.** Porównanie stężenia rezystyny pomiędzy podgrupami wydzielonymi na podstawie płci w grupie koni chorych.

| Niezmiennie      | n  | Me      | Min.    | Max.     | U  | p    |
|------------------|----|---------|---------|----------|----|------|
| Rezystyna klacz  | 11 | 9970,27 | 6690,51 | 49675,45 | 42 | 0,18 |
| Rezystyna wałach | 25 | 8357,05 | 2690,53 | 19233,87 |    |      |

**Tabela 13.** Porównanie stężenia rezystyny pomiędzy podgrupami wydzielonymi na podstawie płci w grupie wszystkich koni objętych badaniem.

| Niezmiennie      | n  | Me         | Min.      | Max.       | U     | p      |
|------------------|----|------------|-----------|------------|-------|--------|
| Rezystyna klacz  | 11 | 10914,7990 | 6690,5080 | 49675,4500 | 91,00 | 0,1913 |
| Rezystyna wałach | 25 | 10528,6530 | 2690,5260 | 19233,8720 |       |        |

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomie stężenia rezystyny pomiędzy podgrupami wydzielonymi na podstawie płci w grupie koni chorych (  $U = 42$ ,  $p = 0,818$  ). Podobnie, nie stwierdzono różnic w grupach różniących się płcią w grupie wszystkich koni objętych badaniem.

**Tabela 14.** Korelacje pomiędzy stężeniem rezystyny a stężeniem leptyny, wisfatyny i IL-8 w grupie wszystkich koni objętych badaniem oraz podgrupach wydzielonych na podstawie pozytywnej diagnozy PSD (ORT) oraz w grupie kontrolnej (K).

| Rezystyna        | Wszystkie |                      | ORT |                      | K |                      |
|------------------|-----------|----------------------|-----|----------------------|---|----------------------|
|                  | n         | <i>r</i><br><i>p</i> | n   | <i>r</i><br><i>p</i> | n | <i>r</i><br><i>p</i> |
| <b>Leptyna</b>   | 36        | 0,145<br>0,4121      | 27  | 0,075<br>0,722       | 9 | 0,024<br>0,9551      |
| <b>Wisfatyna</b> | 36        | -0,025<br>0,8866     | 27  | 0,017<br>0,937       | 9 | -0,659<br>0,0757     |
| <b>IL-8</b>      | 36        | 0,099<br>0,5885      | 27  | 0,095<br>0,665       | 9 | -0,012<br>0,9774     |

n – liczebność grupy, *r* – współczynnik korelacji rang Spearmana, *p* – poziom istotności

Nie stwierdzono korelacji między poziomem stężenia rezystyny a pozosiałymi badanymi adipocytokinami.

**Tabela 15.** Korelacje pomiędzy stężeniem leptyny a stężeniem rezystyny, wisfatyny i IL-8 w grupie wszystkich koni objętych badaniem oraz podgrupach wydzielonych na podstawie pozytywnej diagnozy PSD (ORT) oraz grupy kontrolnej (K).

| Leptyna          | Wszystkie |                 | ORT |                 | K |                 |
|------------------|-----------|-----------------|-----|-----------------|---|-----------------|
|                  | n         | $r$<br>$p$      | n   | $r$<br>$p$      | n | $r$<br>$p$      |
| <b>Rezystyna</b> | 36        | 0,145<br>0,4121 | 27  | 0,623<br>0,0009 | 9 | 0,024<br>0,9551 |
| <b>Wisfatyna</b> | 36        | 0,628<br>0,0001 | 27  | 0,075<br>0,7223 | 9 | 0,470<br>0,2401 |
| <b>IL-8</b>      | 36        | 0,330<br>0,0647 | 27  | 0,124<br>0,5732 | 9 | 0,891<br>0,0030 |

Uzyskano dodatnią silną korelację pomiędzy stężeniem leptyny a stężeniem wisfatyny w grupie wszystkich badanych koni.

W grupie koni z diagnozą desmopatii proksymalnego przyczepu międzyskostnego uzyskano silną dodatnią korelację pomiędzy poziomem stężenia leptyny i wisfatyny.

Stwierdzono również dodatnią silną korelację pomiędzy poziomem, stężenia leptyny i poziomem stężenia IL-8, w grupie koni zdrowych.

Dla pozostałych adipocytokin nie wykazano zależności między nimi.

## 6.5. Dyskusja

### **Zależność chorób o charakterze desmopatii przyczepu proksymalnego mięśnia międzykostnego (PSD) i stężenia wybranych adipocytokin w osoczu krwi żyłnej obwodowej u koni.**

Choroby mięśnia międzykostnego (SL), ze szczególnym uwzględnieniem desmopatii przyczepu proksymalnego (PSD) mogą być przyczyną kulawizn, słabych wyników sportowych oraz problemów behawioralnych koni. Stanowią w przybliżeniu 31% wszystkich urazów ścięgien i więzadeł [Dyson S. J. i in., 1995].

W literaturze opisywana jest ograniczona zdolność gojenia mięśnia międzykostnego i tendencja do rozwoju przewlekłych procesów chorobowych [Dyson S., 1994].

Większość pacjentów z chroniczną postacią chorób SL, zarówno w kończynach piersiowych i miednicznych wykazuje subtelne objawy kliniczne, niechęć do ruchu czy gorsze wyniki sportowe. Takie niespecyficzne objawy stanowią wyzwanie diagnostyczne, gdzie należy brać pod uwagę wiele schorzeń, także poza układem ruchu. Brak wyrażonych objawów klinicznych, w przypadku desmopatii proksymalnego mięśnia międzykostnego takich jak obrzęk, podniesiona ciepłota, czy ból okolicznych tkanek uzupełnianie są poprzez zastosowania diagnostycznej analgezji i badań dodatkowych [Pilsworth R. i in., 2015; Dyson S. i in., 2016].

Wczesne rozpoznanie chorób proksymalnej części SL, jest niezbędne do uzyskania zadowalających wyników leczenia. Badania przeprowadzone przez Dyson i wsp. potwierdzają, że opiekunowie oraz trenerzy często nie rozpoznają kulawizn i bólu u koni, co może skutkować opóźnionym rozpoznaniem i niekontrolowanym rozwojem choroby [Dyson S., 2014; Dyson S., Van Dijk J., 2020].

W wyniku badań przeprowadzonych przez autorkę niniejszej pracy, wśród koni ze zdiagnozowanym PSD u ponad 80% pacjentów wystąpiła niechęć do ruchu, u 40 % koni z grupy 27 ze zdiagnozowanym PSD, nie zgłoszono oznak bólu. Często właściciele traktowali badanie jako kontrolne przed sezonem startowym.

W dostępnej literaturze, zarówno tendinopatia i desmopatia u koni są dobrze opisane jako częste urazy, które mogą prowadzić do zakończenia kariery sportowej [Dyson S., Bergerb J. i in., 2018; Dyson S., 2021].

Liczne prace dotyczących chorób proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego opisują w sposób szczegółowy zależności anatomiczno - histologiczne oraz postępowanie diagnostyczne [Denoix, J-M., 1994; Agut A. i in., 2009; Chaversa J.C. i in., 2018]. Jednak wydaje się niewystarczająco wyjaśniony aspekt związku między udziałem poszczególnych tkanek PSL tłuszczowej, mięśniowej i kolagenowej, a stężeniem wybranych adipocytokin w krwi żyłnej.

Na podstawie doniesień w literaturze przedmiotu dostrzegłam potencjalną zależność między lokalną tkanką tłuszczową, unaczynieniem, a rozwojem stanu zapalnego i odczuwaniem bólu w chorobach proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego.

Crass i wsp. opisali anatomiczne i biomechaniczne podobieństwa ścięgna Achillesa u ludzi i mięśnia międzykostnego u koni [Crass J.R. i in., 1992]. Stąd idea spojrzenia na desmopatię SL u koni przez pryzmat tendinopatii Achillesa. Znane jest również posługiwanie się modelem zginacza powierzchniowego u koni w zakresie badań nad tendinopatią ścięgna Achillesa [Schramme M., Hunter S. i in., 2010; Pingel J. i in., 2015; Gilles C.L. i in., 2016].

W obu przypadkach, w procesach chorobowych, uwzględniane są oddziaływania czynników zewnętrznych i wewnętrznych a także charakterystyka biomechaniczna i histologiczna struktur i ich okolic [Crass J.R. i in., 1992; Dyson S. i in., 2012]. Li i wsp. opisują ścięgno w tendinopatię Achillesa jako makroskopowo pogrubię, o nierównym brązowym zabarwieniu. Wykazują histologicznie zwiększoną liczbę tenocytów i stężenie glikozaminoglikanów w substancji podstawowej, dezorganizację i fragmentację kolagenu oraz neowaskularyzację, bez obecności makrofagów, neutrofilów oraz innych komórek zapalnych [Li H.Y. i in., 2016].

Wydaje się, że wiele aspektów związanych z chorobami SL u koni, można dyskutować z uwzględnieniem wiedzy dotyczącej tendinopatii ścięgna Achillesa.

Dyson i wsp, twierdzą, że w przypadkach PSD ból i spowodowana nim kulawizna mogą mieć różne podłoża [Dyson S. i in., 2012]. Docheva i in. w swojej pracy potwierdzają, że źródła bólu w tendinopatii Achillesa u ludzi są również skomplikowane. Jako przykładowe wymieniają: zwiększoną produkcję prostaglandyn w macierzy, neowaskularyzację, zmiany struktury i funkcji tenocytów oraz zmiany stężenia metabolitów [Docheva D. i in., 2015]. Jednak u koni identyfikacja bólu związanego z omawianymi zmianami w jednostkach chorobowych jest odmienna niż u ludzi. Brak werbalnych sygnałów zwierzęcia wymusza zastosowanie określonych procedur diagnostycznych, w tym precyzyjnego obrazowania radiologicznego.

Na poziomie komórkowym Durgam i in. wskazują jako czynnik bólowy nieneuronalny układ cholinergiczny. Wymieniane są również: drażniące chemiczne działanie cytokin (czynnik martwicy nowotworu alfa, interleukiny, cząsteczki sygnałowe ( $Ca^{2+}$ , trifosforan adenozy (ATP), neuropeptydy (substancja P, neuropeptyd Y) oraz neuroprzekazniki (glutaminian) [Durgam S. i in., 2017]. Ponadto Scheller i wsp. biorą pod uwagę mechanoreceptory i komponenty związane z nerwami, takie jak N-metylo-D-asparaginian glutaminianu receptory (NMDA), które współuczestniczą w tendinopatii poprzez obecne naczynia krwionośne [Scheller J. i in., 2011]. Benjamin i in. upatrują potencjalnego źródła bólu w powtarzającym się oddziaływaniu stresogennym na ciało tłuszczowe znajdujące się w pobliżu struktur ścięgniastych w okolicy przyczepu Achillesa.

Prawdopodobnie wywołany w ten sposób przewlekły stan zapalny niskiego stopnia negatywnie wpływający na zakończenia nerwowe znajdujące się w tkance tłuszczowej prowadzi do odczuwania bólu [Benjamin M. i in., 2004]. Potencjalnie, podobnie można postrzegać tkankę tłuszczową obecną w mięśniu międzykostnym u koni, unerwiona i unaczyniona być może jest źródłem adipocytokin i bólu. Badania prowadzone w przyszłości w tym obszarze mogłyby potwierdzić podobną etiologię procesów związanych z bólem, klinicznie często wyrażonych jako kulawizna zwierzęcia [Scheller J. i in., 2011; Dakin S.G. i in., 2012; Docheva D. i in., 2015].

Na podstawie dostępnej literatury przedmiotu wiadomo, że okołościęgniowa tkanka tłuszczowa oraz ciało tłuszczowe Kagera w obrębie ścięgna Achillesa i podobnie podrzępkowe ciało tłuszczowe Hoffego, mają wspólne unaczynienie z otaczającymi strukturami tkankowymi [Pingel J. i in., 2015]. Związany z tym przepływ substancji

wydzielanych przez tkankę tłuszczową może mieć związek z dostarczaniem adipocytokin o zasięgu lokalnym oraz ogólnoustrojowym, a z biegiem czasu może wpływać na lokalne procesy zwyrodnieniowe [Falcao-Pires i. i in., 2012; Lui P.P.Y. i in., 2021].

Jak opisuje de Casto Pochini unerwienie okolic przyczepów ścięgna Achillesa zlokalizowane w tkance tłuszczowej sugeruje ich rolę mechanosensoryczną [Järvinen T.A. i in., 2005]. Procesy chorobowe w tej okolicy mogą prowadzić do rozrostu naczyń krwionośnych i nerwów powodując bolesność w obrębie zmian [de Casto Pochini A. i in., 2011]. Podobne zależności anatomiczno funkcjonalne obserwowane są w odniesieniu do mięśnia międzykostnego u koni, który porównywany jest w publikacjach Crassa i wsp. oraz Gilles i wsp. do ścięgna Achillesa [Crass J.R. i in., 1992; Gilles C.L., 2016].

W oparciu o przeprowadzone badania Pochini i in. stwierdzili, że ścięgno Achillesa i przylegające ciało tłuszczowe Kagera oraz podrzępkowe ciało tłuszczowe Hoffego są miejscem wydzielania adipocytokin [Benjamin M. i in., 2004; de Castro Pochini A. i in., 2011; Lui P.P.Y. i in., 2021; Zhou S. i in., 2022].

Hipotezy niniejszej rozprawy oparto o fakt, że tkanka tłuszczowa jest istotną komponentą mięśnia międzykostnego u koni, szczególnie w odcinku PSL, która podobnie jak w przypadku ścięgna Achillesa u ludzi może być źródłem adipocytokin, zarówno w warunkach fizjologicznych oraz na wszystkich etapach choroby.

Ponieważ przewlekłe schorzenia SL, w tym PSD prowadzą do zmiany udziału tkanki tłuszczowej na korzyść tkanki łącznej, efekt taki może istotnie wpływać na poziom wydzielanych adipocytokin w ujęciu lokalnym oraz ogólnoustrojowym, w tym również adipocytokin analizowanych w przedstawionym badaniu własnym autorki niniejszej rozprawy: rezystyny, leptyny, wisfatyny i interleukiny- 8.

W dostępnej literaturze brak jest doniesień dotyczących powiązań chorób układu mięśniowo - szkieletowego w tym mięśnia międzykostnego i stężenia adipokin w osoczu krwi żyłnej u koni. Dlatego też w poniższej dyskusji nawiązuje się do piśmiennictwa w przedmiocie zmian stężeń wybranych adipokin i IL-8 we krwi u ludzi i różnych gatunków zwierząt oraz do pokrewnych tematycznie jednostek chorobowych.



Klasyfikację zmian w obrębie SL przeprowadza się na podstawie obrazowania rentgenowskiego, ultrasonograficznego (USG) oraz rezonansu magnetycznego (MRI) [Labens R. i in., 2020].

Przewlekły stan zapalny lub powtarzające się urazy mogą prowadzić do powstania charakterystycznych zwyrodnień w strukturze histologicznej płatów tkanki tłuszczowej SL. Zmiany te identyfikowane są w obrazach ultrasonograficznych jako obrazy o zwiększonej echogeniczności [Denoix J-M. i in., 1995; Werpy N., 2013; Dyson S. Pinilla M.J. i in., 2018].

W ultrasonografii istnieją wyraźne różnice między ostrym uszkodzeniem ścięgna, a przewlekłą desmopatią/tendinopatią. Ostre uszkodzenie ścięgna przed zerwaniem nie powoduje uporczywego bólu. Stan przewlekły może objawiać się stopniowo - klinicznie, powodując zmiany histopatologiczne takie jak metaplasja tkankowa, która nie występuje przy ostrych uszkodzeniach.

W przedstawionej pracy uwzględniono pacjentów z chronicznymi zmianami w obrębie płatów tłuszczowych PSL (przyśrodkowego i bocznego), które w obrazach ultrasonograficznych charakteryzowały się zwiększoną echogenicznością [Werpy N.M., 2004; Werpy N.M., 2013]. Identyfikację zmian SL przeprowadzono z wykorzystaniem ultrasonografii, z określeniem lokalizacji w projekcji poprzecznej i podłużnej, na kończynie obciążonej. Obrazowano również struktury na kończynie podniesionej i zgiętej dogrzebietowo pod kątem 30 stopni. Zastosowany sposób badania proponowany przez J. Marie – Denoix pozwala na precyzyjne określenie zmian w płatach tłuszczowych SL [Denoix J-M. i in., 1991]. Co do zasady było wykonywane USG porównawcze na dwóch analogicznych kończynach. Literatura, w przedmiocie diagnostyki zmian PSL, proponuje precyzyjne badanie MRI, jednak nie było ono możliwe do zrealizowania ze względu na aspekt ekonomiczny i logistyczny [Werpy N.M., Denoix J.M. i in., 2013; Dyson S., Pinilla M.J. i in., 2018].

Dostępne wyniki badań Werpy i wsp. dla rezonansu magnetycznego, oceniają intensywność sygnału dla składowych tkanek PSD w kończynach piersiowych i miednicznych [Werpy N.M., Denoix J.M. i in., 2013]. W badaniach MRI stwierdzono korelację obrazu dla tkanki tłuszczowej i tkanki mięśniowej, z zaawansowaniem choroby w obrębie przyczepu proksymalnego mięśnia międzykostnego. Wykazano również obecność zrostów,

a także zmian w unaczynieniu i unerwieniu tej okolicy. Odnotowywano również utratę włókien mięśniowych i tkanki tłuszczowej w połączeniu z rozległymi nieprawidłowościami histologicznymi tkanki kolagenowej, w tym miejsca odkładania hemosydeiny, martwicy, hialinizacji kolagenu, metaplastji chrzęstnej i chrząstki, neowaskularyzacji i zwłóknienia [Denoix J.-M. i in., 1991]. Zdrowe ścięgna czy więzadła są stosunkowo awaskularne. Shukunami, Docheva i wsp. wskazują neowaskularyzację jako jedną z cech tendinopatii u ludzi [Shukunami C. i in., 2006; Docheva D. i in., 2015]. Lin i in. jako możliwy czynnik bólowy wymieniają podczas procesu gojenia ścięgna Achillesa zmiany poziomu metaloproteinaz macierzy (MMP) [Lin T.W. i in., 2006].

Opisywane przez zespół badawczy Sharma i in. zależności dla adipocytokin pochodzenia naczyniowego oraz z tkanki tłuszczowej mogą potencjalnie oddziaływać na procesy poziomu tkankowego i komórkowego w PSD [Sharma L. i in., 2000].

Dostępne prace naukowe opisują doświadczenia *in vitro* oraz *in vivo* u ludzi, wskazując na udział tkanki tłuszczowej oraz otyłości w indukcji zmian zwyrodnieniowych stawów i tendinopatii [Brunner A.M. i in., 2012; Bas S. i in., 2014; Zhou S. i in., 2022].

Zastosowany w niniejszej pracy dobór koni miał na celu eliminację ryzyka związanego z nadmiarem tkanki tłuszczowej oraz obecnością zaburzeń metabolicznych i oddechowych [Holcomb I.N. i in., 2000; Reynolds A. i in., 2019].

W celu określenia zawartości tkanki tłuszczowej u badanych koni posłużono się skalą Body Condition Score (BCS). Wyniki zostały uśrednione, celem uzyskania ogólnego pomiaru [Martin-Rosset W. i in., 2008; Carter R. A. i in., 2013].

W badaniach autorskich do niniejszej pracy, dane koni nadmiernie otluszczonych nie zostały zakwalifikowane do dalszej analizy.

Mechanizmy oddziaływania biologicznego rezystyny są tylko częściowo poznane. Analizując dostępną literaturę stwierdzono brak jednoznacznego wpływu otyłości na poziom stężenia osoczowej rezystyny zarówno u ludzi jak i zwierząt w tym koni [Filková M., Lisková M. i in., 2009; Fuentes-Romero B. i in., 2021].

Działanie adipokiny wydaje się być odwracalne i uzależnione od jej stężenia oraz konformacji. Wpływają na oddziaływanie w zakresie procesów fizjologicznych i patologicznych w obrębie poszczególnych komórek i tkanek [Jamaluddin M.S. i in., 2012; Codoñer-Franch P. i in., 2015].

Najnowsze badania opisują rolę rezystyny u ludzi w biologii stresu, w tym jako diagnostyczny biomarker umożliwiający ocenę choroby i wyników leczenia. Potwierdzono, że rezystyna bierze udział w wydzielaniu efektorów immunologicznych i napędza zróżnicowane funkcje fizjologiczne między innymi poprzez interleukinę IL-8 czy IL-6, które stymulują odpowiedź prozapalną [Shetty G.K. i in., 2004; Qiu W. i in., 2014; Tripathi D. i in., 2020].

W przedstawionej w wynikach grupie koni chorych, niniejszej pracy wykazano zależność między obniżonym poziomem rezystyny a podwyższonymi wartościami IL-8 i układu białokrwinkowego.

Kleine i in. w swoich badaniach wykazali, że przedmiotowa adipokina może nie być zaangażowana w patogenezę choroby o charakterze zwyrodnieniowym. Badane stężenie w surowicy oraz miejscowym płynie stawu kolanowego u psów z *ostearthrtis* (OA), nie uległy zmianie. Ponadto rezystyna nie była skorelowana z tkanką tłuszczową zwierząt i nie wydawała się oddziaływać jak omawiana adipocytokina u ludzi. Jednak uznano, że rezystyna może pełnić istotną rolę w procesach OA, ponieważ jest uwalniana z komórek zapalnych [Kleine S.A. i in., 2019]. Natomiast Filkova i wsp. udowodnili, że pacjenci z chorobą zwyrodnieniową ręki, potwierdzoną radiologicznie, mają zdecydowanie wyższy poziom rezystyny w osoczu niż pacjenci z grupy kontrolnej [Filková M., Senolt L. i in., 2009; Filková M., Haluzík M. i in., 2009]. Calabro i wsp. w swoich badaniach stwierdzili, że u ludzi i zwierząt rezystyna wyzwała proliferację mięśni gładkich w naczyniach krwionośnych [Calabro P. i in., 2004]. Verema i wsp, Kougiassa i in. opisali jej wpływ na dysfunkcję śródbłonna naczyniowego [Verma S. i in., 2003; Kougiass P. i in., 2005]. Uzupełniającym odniesieniem są prace Cho i wsp. gdzie wskazują na promocję naciekania i adhezji śródbłonna przez monocyty [Cho Y. i in., 2011].

Być może podobne zależności zachodzą w przypadku zmian w obrębie śródłonka unaczynienia proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego u koni, w tym jego płatów tłuszczowych. Wymagałoby to zweryfikowania w kolejnych badaniach prowadzonych w środowisku lokalnym SL.

Na poziomie komórkowym opisywana jest zależność rezystyny od jonów wapnia. Rodriguez-Pacheco i wsp. w swoich pracach analizują rolę  $Ca^{2+}$  w transaktywacji rezystyny i regulację osi Serca2a-NFATc-Rezystyna sugerują jej istotne znaczenie w warunkach hiperrezystynemii [Rodríguez-Pacheco F. i in., 2009].

Bertolani i wsp. wspominają również o udziale rezystyny w aktywacji fosfolipazy C z udziałem wapnia, co z kolei prowadzi do uwolnienia jonów  $Ca^{2+}$  z przedziałów wewnątrzkomórkowych [Bertolani C. i in., 2006]. Przesłanki o takiej zależności można dostrzec również w doświadczenia przeprowadzonym przez Tintut i wsp. gdzie wykazano udział makrofagów w procesie zwapnienia zastawki aortalnej poprzez wytwarzanie cytokin o bezpośrednim działaniu prokalcyfikacyjnym na komórki śródmiąższowe zastawek, przy współdziałaniu rezystyny [Tintut Y. i in., 2002].

Z uzyskanych danych statystycznych dla wszystkich badanych koni, analizując stężenie jonów wapnia w osoczu krwi żyłnej stwierdzono, dodatnią korelację między wartością jonów wapnia a poziomem rezystyny w grupie koni zdrowych. Jednak nie ma dowodów na to czy poziom wapnia w osoczu może mieć w tym wypadku odniesienie do analizowanych w literaturze procesów.

W badaniach przeprowadzonych na gryzoniach przez Steppana i wsp., dowiedziono, że gen rezystyny (Retn) podlega głównie ekspresji w adipocytach tkanki tłuszczowej i białych krwinkach [Steppan C.M. i in., 2001]. Codoñer-Franch i Alonso-Iglesias i ich zespoły wskazali na możliwość antagonizowania działania insuliny przez wytwarzaną rezystynę podczas różnicowania adipocytów, powodując zmniejszenie spożycia glukozy w komórkach mięśniowych i innych tkankach [Codoñer-Franch P. i in., 2015]. Zaobserwowano również, że rezystyna zakłóca stymulowany insuliną wychwyty glukozy w mięśniach szkieletowych oraz wywiera wpływ na regulację poziomu glukozy wytwarzanej w wątrobie [Pravenec M. i in., 2003; Banerjee i in., 2004; Yang Y. i in., 2009].

Rezystyna zmniejsza aktywność receptora insuliny i syntazy glikogenu czego rezultatem jest osłabiona glikogeneza i zwiększona glikogenoliza [Yang Y. i in., 2009].

Wykazano, że stężenia rezystyny w osoczu nie uległo zmianie u koni z umiarkowanym zapalaniem jelit cienkich, natomiast jej poziom był podniesiony w przypadku ciężkiej postaci choroby [Fuentes-Romero B. i in., 2021].

Obserwacje naukowe wykazały korelację między rezystyną a ćwiczeniami fizycznymi. Fatouros i wsp. uwidocznili zależność między intensywnością i częstotliwością treningu u ludzi, a markerami stanu zapalnego [Fatouros I.G. i in., 2009]. Natomiast doświadczenia Lavie i wsp. oraz Van Pelt i wsp. wykazały u ludzi odwrotną zależność między aktywnością fizyczną, a stanem zapalnym niewielkiego stopnia [Van Pelt D.W. i in., 2017; Lavie C.J. i in., 2019]. Beavers i wsp. odnotowali niższe poziomy markerów stanu zapalnego u osób, które wykonywały częste ćwiczenia fizyczne o umiarkowanej intensywności [Beavers K.M., Hsu F.C. i in., 2010]. Ihalainen i wsp. opisali efekt treningu o wysokiej intensywności, który wywołał wzrost wybranych biomarkerów stanu zapalnego, redukcję niektórych cytokin zapalnych oraz leptyny i rezystyny [Ihalainen J.K. i in., 2018].

Wiedza w zakresie poprawy podstawowych parametrów morfologiczno - biochemicznych uzyskana dzięki ćwiczeniom fizycznym i treningom jest dobrze ugruntowana. Jednak zależność między rezystyną, a intensywnością wysiłku u poszczególnych gatunków zwierząt, ze szczególnym uwzględnieniem koni, jest poznana w niewielkim stopniu i wymaga uzupełnienia podczas kolejnych etapów badań.

We wynikach własnych przedstawionej niniejszej pracy uzyskano wyższe stężenie rezystyny w osoczu krwi żyłnej koni regularnie pracujących w porównaniu do koni, które użytkowano bez treningu biorąc pod uwagę wszystkie konie objęte badaniem.

Dostępna literatura pokazuje, że rezystyny, jak i pozostałe adipocytokiny nie mogą być postrzegane jako zaangażowane w pojedyncze procesy chorobowe, ale jako cząsteczki pełniące zdywersyfikowane funkcje fizjologiczne [Filková M., Haluzik M. i in., 2009; Beavers K.M., Brinkley T.E. i in., 2010; Codoñer-Franch P. i in., 2015].

Uzyskane przez autorkę wyniki są istotne statystycznie i wskazują, że stężenia rezystyny w osoczu może być przydatne z klinicznego punktu widzenia. Kolejne etapy badań pomogłyby lepiej zrozumieć otrzymane rezultaty, w kontekście chorób SL oraz określić czy otrzymane pomiary mogą mieć wartość diagnostyczną.

Wisfatyna jest adipokiną o zróżnicowanych funkcjach związanych z metabolizmem komórkowym, stanem zapalnym i modulacją odporności. Posiada, funkcjonalnie nakładające się formy wewnątrzkomórkowe i zewnątrzkomórkowe. Jej wydzielanie zlokalizowano w wielu rodzajach tkanek, w tym układu mięśniowo-szkieletowego. U ludzi wg badań Karbaschian i in. wydzielanie wisfatyny przez tkankę tłuszczową trzewną jest wyższe niż przez podskórną [Karbaschian Z. i in., 2013].

Nikiforov i in. opisali aktywność enzymatyczną adpikoiny jako fosforybozylotransferazy nikotynamidu (NAMPT). Jej dystrybucja stukomórkowa jest nadal przedmiotem badań. Wiadomo, że wydzielana do przestrzeni zewnątrzkomórkowej zwiększa poziom cytokin zapalnych [Nikiforov A. i in., 2015]. W makrofagach i komórkach dendrytycznych, poprawia efektywność limfocytów T i wpływa na rozwój limfocytów.

B. Moschen i in. opisali możliwość indukowania przez wisfatynę w leukocytach i monocytach, interleukiny TNF $\alpha$ , IL6 i IL8 u ludzi [Moschen A.R. i in., 2010]. Jej obecność stwierdzono w komórkach odpornościowych, wskazując na hamującą rolę w apoptozie makrofagów oraz komórkach śródbłonna poprzez indukcję angiogenezy dodatnią regulacją VEGF i VEGFR.

Revelo i Ye i wsp. potwierdzili na modelach in vivo fakt, że środowiska zapalne były związane z wyższymi poziomami krążącej wisfatyny [Ye J. i in., 2013; Revollo J. i in, 2007]. Franco-Trepat i in rozpatrywali wisfatynę u ludzi w kontekście patologii mięśniowo-szkieletowych (MSP), m.in. w chorobie zwyrodnieniowej stawów (OA) i osteoporozie (OP).

Obie jednostki chorobowe związane są z czynnikami ryzyka takimi jak starzenie, zmiany metaboliczne i stan zapalny [Franco-Trepat E. i in., 2019]. Rechartd i wsp. w swoich badaniach wykazali związek między wisfatyną a nasileniem bólu kończyn górnych u ludzi [Rechartd M. i in., 2014]. Guzik i in. w swojej pracy naukowej udowodnili stymulujący

wpływ stanu zapalnego na wydzielanie rezystyny i wisfatyny [Guzik T.J. i in., 2017]. Obie adipokiny są uważane za ważne mediatory prozapalne [Stofkova A., 2010].

Możliwe jest też ich dwukierunkowe działanie implikujące reakcje przeciwzapalne poprzez aktywację cytokiny TGF- $\beta$  opisywanej w chorobach układu mięśniowo - szkieletowego kończyn górnych u ludzi [Rechardt M. i in., 2014]. Wang w swojej pracy „Mechanobiology of tendon” wskazał możliwość uczestnictwa TGF- $\beta$  w przebudowie fibrogennej na poszczególnych etapach gojenia ścięgien [Wang J.H., 2006]. W związku z tym można by dostrzec potencjalne zależności między rezystyną i wisfatyną, a powrotem do zdrowia pacjentów [Rechardt M. i in., 2014].

W przeprowadzonych badaniach dla przedmiotowej dysertacji nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie stężenia wisfatyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z PSD, a grupą kontrolną.

U ludzi i zwierząt wykazano zależność uwalniania wisfatyny od stopnia aktywności fizycznej. Kędzierski i in. zbadali stężenie wisfatyny w osoczu krwi żyłnej obwodowej u koni wyścigowych pod wpływem treningu. W ich badaniu, grupę 22 młodych koni czystej krwi arabskiej poddano treningowi o zróżnicowanej intensywności. Wykazano, że krótkotrwałe, wzmożone ćwiczenia wykonywane w treningu wyścigowym nie miały wpływu na poziom badanej adipokiny [Kędzierski W. i in., 2018].

W prowadzonych badaniach w prezentowanej pracy nie odnotowano różnic w stężeniu wisfatyny w osoczu krwi żyłnej obwodowej, uwzględniając konie będące w cyklu treningowym (pracujące) oraz niepracujące, a także utrzymywane w systemie padokowym.

Indukcja ekspresji cytokin może odgrywać ważną rolę w regeneracji i przeciwdziałać stanom zapalnym w tkankach mięśni szkieletowych u koni po wysiłku [Kim D.H. i in., 2021]. Przypuszcza się, że reakcje zapalne wywołane treningiem fizycznym wymagane są dla procesów regeneracyjnych i adaptacyjnych układu mięśniowo- szkieletowego.

Znana jest obecnie zależność między wzrostem ekspresji miokina u koni w tym IL-8, a wysiłkiem. Kim i wsp. zaobserwowali podczas ćwiczeń fizycznych u ludzi, wzrost wartości cytokin (miokina) m.in. IL6 i IL8 w osoczu, w odpowiedzi na trening ekscentryczny [Kim D.H. i in., 2021]. Wykazano, że im dłuższy czas wysiłku, tym większy przyrost stężenia IL-8 we krwi. Chociaż rola IL8 w mięśniach szkieletowych wymaga wyjaśnienia, wyniki doświadczeń wskazują, że stresory cieplne, oksydacyjne i kortyzolowe przyczyniają się do indukcji ekspresji IL8 w mięśniach szkieletowych [Lee H.G. i in., 2019].

W badaniu u koni pełnej krwi angielskiej, po przeprowadzonym treningu, wzrósł poziom miokina, w tym IL-8. Także biopsja mięśni wykonana u ludzi podczas i po wysiłku pozwoliła na stwierdzenie wzrostu mRNA IL-8. Ekspresja białka IL-8 we włóknach mięśni szkieletowych w takcie powysiłkowej regeneracji silnie wskazuje, że ćwiczenia mogą pobudzać komórki mięśniowe do produkcji IL-8. Przypuszcza się, że reakcje zapalne wywołane wysiłkiem fizycznym wymagane są dla procesów regeneracyjnych i adaptacyjnych układu mięśniowo- szkieletowego. Znana jest obecnie zależność między wzrostem ekspresji miokina u koni w tym IL-8 a wysiłkiem. Wiadomo też, że indukcja ekspresji cytokin może odgrywać ważną rolę w regeneracji i przeciwdziałać stanom zapalnym w tkankach mięśni szkieletowych u koni po wysiłku [Kim D.H. i in., 2021].

Wyższe stężenie IL-8 wykazano w badaniu własnym u zwierząt regularnie trenujących. Podobny trend był widoczny u koni padokowanych. Wyższa wartość cytokininy była obserwowana w wymienionych grupach, zarówno w podgrupie koni zdrowych jak i koni ze zdiagnozowanym PSD.

Analiza wyników niniejszej pracy uwidoczniała wyższe stężenie IL-8 w osoczu koni z PSD. Nie zaobserwowano natomiast różnic w odniesieniu do sposobu utrzymania koni zarówno w podgrupie koni zdrowych i chorych.

Leptyna powszechnie uważana jest za adipokinę prozapalną. W literaturze przedmiotu sugerowany jest udział tej adipokiny w indukowaniu tolerancji immunologicznej, funkcji metabolicznych i autoimmunizacji. Stężenie leptyny w osoczu jest związane z hormonami regulującymi metabolizm energetyczny: insuliną, kortykosteroidami i katecholaminami, których sekrecja jest uzależniona od odpowiedzi na istniejący stan energetyczny organizmu [Meier U. i in., 2004; Kędziński W., 2016]. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań



przez Abel i in. sugerują, że leptyna bezpośrednio lub za pośrednictwem układu współczulnego może niekorzystnie wpływać na budowę i metabolizm mięśnia sercowego.

Jedną z wielu zmian strukturalnych zachodzących podczas takiej przebudowy jest powiększenie rozmiarów kardiomiocytów. Obserwuje się również proliferację kardiomiocytów i fibroblastów oraz zmiany składu i budowy macierzy pozakomórkowej [Abel E.D. i in., 2008].

Ouchi i in. upatrują w sygnalizacji leptynowej u ludzi możliwość innowacyjnych terapii chorób autoimmunologicznych, m. in. takich jak RZS [Ouchi, N. i in., 2011]. Z kolei w prowadzonych przez Rho i jego zespół badaniach stwierdzono podwyższony poziom leptyny u pacjentów z RZS. Jej stężenie w surowicy i płynie maziowym (SF) korelowało z czasem trwania choroby, parametrami aktywności choroby i radiologicznymi zmianami w obrębie stawów [Rho Y.H. i in., 2009; Olama S.M. i in., 2012].

Również Chimenti i in. sugerowali możliwości terapeutycznego zastosowania leptyny poprzez jej wpływ na stężenie insuliny, co mogłoby korzystnie wpływać na parametry stanu zapalnego oraz funkcjonowanie układu krążenia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [Chimenti M.S. i in., 2015]. Xibillé-Friedmann i wsp. wykazali, że u osób rozpoczynających leczenie RZS, poziom leptyny w surowicy jest powiązany ze stanem klinicznym pacjenta [Xibillé-Friedmann D.X. i in., 2015]. Literatura naukowa w tym przedmiocie donosi o istotności wydzielania lokalnego leptyny w procesie degradacji struktur stawowych [Ku J.H. i in., 2009]. Simopoulou i wsp. stwierdzili znacznie wyższe stężenie leptyny w płynie stawowym niż w osoczu chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego. Ponadto wykazano wyższe stężenie mRNA leptyny w chrząstce stawowej pobranej z miejsca o najbardziej zaawansowanych zmianach, w porównaniu do tkanki pobranej z miejsca o najmniej zaawansowanych zmianach [Simopoulou T i in., 2007]. Presle i wsp. odnotowali, że myszy z niedoborem receptora leptyny wykazywały widoczne obniżenie liczby limfocytów T CD4+ [Presle N. i in., 2006].

Znana jest ekspresja receptora dla leptyny przez prawie wszystkie komórki odpornościowe, a także jego wpływ na oś HPA. Sugeruje to ważną rolę, jaką ta adipokina odgrywa w regulacji odporności.

Niezmiernie interesujące spostrzeżenia opisał zespół Hofberger, dotyczące chorób degeneracyjnych SL u koni z dysfunkcją przysadki (PPID) [Hofberger S. i in., 2015].

W przypadku badanej grupy koni z chorobami PSD, w prezentowanej dysertacji nie odnotowano zależności między wiekiem koni ani też innymi, analizowanymi czynnikami w obrębie grup o zróżnicowanym poziomie aktywności fizycznej (padokowane, trenujące).

Dla pacjentów z PSD, natomiast widoczna była dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a parametrami układu białokrwinkowego, w grupie wszystkich badanych koni.

Na podstawie dostępnej literatury widoczny jest szeroki zakres wpływu leptyny na poszczególne tkanki i ich zróżnicowaną odpowiedź na zmiany stężenia tej adipokiny.

Przytoczone zależności podkreślają istotną rolę adipocytokin w utrzymaniu równowagi metabolicznej i złożonych procesów homeostatycznych, na które dodatkowo wpływają inne elementy tkanki tłuszczowej i układu mięśniowo szkieletowego.

Wyniki badań uzyskane przez zespół Rechartd i wsp. sugerują zmniejszenie szans na powrót do zdrowia pacjentów z chorobami tkanek miękkich kończyn górnych, którzy mają wyższy poziom leptyny w osoczu. Przyczyny upatruje się w antagonizowaniu rezystyny i wisfatyny przez działania TGF- $\beta$  [Rechartd, M. i in., 2014].

Obserwacje poczynione przez autorkę przedstawionej pracy nie potwierdziły zależności między stężeniem wisfatyny i rezystyny oraz IL-8 we wszystkich grupach koni. Wykazano jednak silną korelację pomiędzy wisfatyną i leptyną w grupie koni z PSD.

Leptyna ma wpływ na układ odpornościowy oddziałując na limfocyty. Farooqi i wsp. potwierdzili, że niedobór leptyny powoduje niższą liczbę limfocytów T CD4+, a w konsekwencji ich zmniejszoną proliferację [Farooqi I.S. i in., 2002]. Obecnie wiadomo, że leptyna może przeciwdziałać stanom zapalnym u ludzi w takich jednostkach chorobowych jak astma i przewlekłe zapalenie jelita grubego, przez hamowanie TGF- $\beta$  [Bruno A. i in., 2009].

Pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawów po ekspozycji na leptynę reagują produkcją cytokin prozapalnych, takich jak IL8, IL-6, które mogą nasilać katabolizm proteoglikanów, zwiększać ekspresję metaloproteaz (MMP), co z kolei stymuluje degradację chrząstki.

Sui i wsp. nie zaobserwowali podobnych procesów w limfocytach T CD4 u zdrowych osób [Sui Y. i in., 2009].

W innych badaniach u pacjentów z RZS wysunięto hipotezę możliwego wzrostu wytwarzania IL 8 i IL 6 spowodowanego przez leptynę [Wang M. i in., 2018].

Przytoczone wyżej przykłady pokazują, że nie ma ogólnej zgodności co do znaczenia klinicznego leptyny.

W niniejszej pracy, w przyjętej do analizy grupie koni zdrowych zauważono silną, dodatnią korelację między stężeniem leptyny a wartością interleukiny 8 i wiekiem zwierząt.

Wpływ jednostkowy leptyny w połączeniu z mediatorami stanu zapalnego znacznie zwiększa tempo wytwarzania tlenku azotu (NO) [Buchbinder R. i in., 2018]. Ma to prawdopodobnie odniesienie do zwyrodnień u ludzi, w bólach odcinka lędźwiowo – krzyżowego [Risbud M.V. i in., 2014]. Literatura podaje niejednoznaczne wyniki badań, część z nich sugeruje prozapalne implikacje leptyny w patogenezie tendinopatii ścięgna Achillesa [Ackermann P.W. i in., 2016; Spezia M. i in., 2021]. Zauważono również, że stężenia leptyny w osoczu było istotnie wyższe niż w mazi stawowej [Bokarewa M. i in., 2003]. W badaniach Popy i in. występowała odwrotna korelacja między nasileniem stanu zapalnego a poziomem krążącej leptyny w aktywnym RZS. Sugeruje to dział przewlekłego stanu zapalnego w obniżeniu stężenia leptyny w osoczu. Badanie Anders i in. nie wykazało różnic w poziomie stężenia leptyny między grupą chorych z RZS, a osobami zdrowymi [Anders H.J. i in., 1999]. Zgodnie z powyższymi doniesieniami można przypuszczać, że poprawa objawów wiąże się ze znacznym zmniejszeniem stężenia leptyny w osoczu na skutek utraty masy ciała w przebiegu choroby [Anders H.J. i in., 1999; Kearns C.F. i in., 2006; Lübbecke A. i in., 2013]. Liczne doniesienia wykazują, że lokalne wydzielanie leptyny może mieć większe znaczenie w procesie degradacji struktur stawu niż jej działanie ogólnoustrojowe [Dumond H. i in., 2003]. Taką koncepcję potwierdzili Simopoulou i in., którzy stwierdzili znacznie wyższe stężenie adipokiny w płynie stawowym niż w osoczu krwi obwodowej chorych, ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego [Simopoulou T. i in., 2007].

U koni, podobnie jak u innych ssaków, leptyna jest hormonem peptydowym syntetyzowanym w adipocytach i wydzielanym m.in. przez tkankę tłuszczową. Dlatego wg niektórych autorów poziom krążącej leptyny może dodatkowo korespondować

z udziałem tkanki tłuszczowej tych zwierząt [Kearns C.F. i in., 2006]. Jak wykazano w badaniach prowadzonych przez Gordona i wsp. poziom stężenia tej adipokiny może też być uzależniony od wieku i sprawności fizycznej koni [Gordon M.E. i in., 2007]. Podobnie wyniki uzyskano w przypadku prowadzonych badań w odniesieniu do prezentowanej pracy w zakresie korelacji stężenia leptyny i wieku, dla wszystkich koni objętych badaniem.

Kędzierski w swojej pracy zbadał wpływ treningu na stężenie leptyny w osoczu koni sportowych w tym wyścigowych. Celem pracy była ocena wpływu treningu na stężenie leptyny w osoczu koni wyścigowych i sportowych w sezonie sportowym. Zauważano, że u młodych koni rozpoczynających karierę wyścigową, treningi doprowadziły do obniżenia stężenia leptyny. Natomiast u koni dorosłych, trenowanych od kilku sezonów stężenie leptyny w osoczu miało wartość niezmienną. Istotnie ciekawym spostrzeżeniem była zależność problemów behawioralnych i niskiego poziomu leptyny u młodych koni, uczestniczących w intensywnych treningach [Kędzierski W., 2016].

W przedstawionej pracy zarówno w przypadku koni zdrowych jak i chorych, nie uzyskano zależności między stężeniem leptyny a obesnością treningu czy padkowaniem zwierząt.

Nie jest jasne jakie znacznie u koni, w poszczególnych jednostkach chorobowych pełnią adipokiny i jakie są skutki ich wzajemnego oddziaływania [Giardullo L. i in., 2021].

Najnowsze badania pokazują, że u ludzi mogą kształtować odpowiedź organizmu w patogenezie chorób o zróżnicowanej etiologii, przy czym na poszczególnych etapach ich wartość jest zmienna co skutkuje zróżnicowaną odpowiedzią na leczenie.

Zmiany w mianach adipokin, w tym leptyny definiują zaburzenie równowagi między cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi. Jest to zgodne z hipotezą Kershawa i wsp., gdzie adipocyty zdefiniowane jako narząd dokrewny, pełniący złożoną funkcję homeostatyczną mogą przez wydzielania adipokin odgrywać kluczową rolę w kontrolowaniu odpowiedzi immunologicznej [Kershaw E.E. i in., 2004]. Presle i Francisco i ich wsp. opisali jak szerokim modyfikacjom podlega dystrybucja adipocytokin w zależności od poszczególnych zmiennych, takich jak obecność zapalenia błony maziowej lub białek wiążących w surowicy krwi [Presle N. i in., 2006; Francisco V. i in., 2018].

Dumond i wsp. potwierdzili, że adipocytokiny biorą również udział w patogenezie chorób stawów, a rozbieżności między ich stężeniem w surowicy i płynie maziowym zależy od wielu czynników. W pracach brano pod uwagę różnice mas cząsteczkowych i sugerowano ich zróżnicowany wpływ na procesy chorobowe. Z drugiej strony u ludzi, adipokiny o podobnej masie cząsteczkowej, takie jak leptyna i rezystyna, wykazywały różne stężenia w błonie maziowej stawów i surowicy krwi, co może wiązać się z ich lokalną produkcją. Przykładem miejscowego pomiaru jest stężenia wydzielanej leptyny przez część korową kości [Dumond H. i in., 2003].

Wobec powyższego zasadnym może się wydawać podjęcie próby poszukiwania zobiektywizowanych, mierzalnych markerów i korelacji między nimi, które pomogłyby lekarzowi pierwszego kontaktu w podjęciu decyzji o skierowaniu zwierzęcia do lekarza specjalizującego się w dziedzinie ortopedii.

Monitorowanie kondycji, obciążenia pracą i urazów u koni przypuszczalnie umożliwi lepsze zrozumienie metod treningowych, ich skutków, pozwoli zminimalizować ryzyko kontuzji oraz zapewni dobrostan zwierząt [McIlwraith C.W. i in., 2018; Strunk R. i in., 2018; Pedlar C.R. i in., 2019; Witkowska-Piłaszewicz O. i in., 2019; Bertuglia A. i in., 2020].

W oparciu o badanie własne i dane literaturowe nie jest w pełni wyjaśnione jakie znaczenie u koni pełnią adipokiny w patogenezie PSD i jakie są skutki ich wzajemnego oddziaływania.

Choroba mięśnia międzykostnego jest zaburzeniem o wieloczynnikowej etiologii, dlatego też poszukiwanie i próby identyfikacji nowych czynników biorących udział w patogenezie choroby mogą przyczynić się do wprowadzenia działań profilaktycznych i zmiany sposobu leczenia. Przeprowadzone badania miały charakter wstępny, dlatego też konieczne jest poszerzenie profilu badań i długotrwała obserwacja działania adipocytokin, u chorych zwierząt również w środowisku lokalnym SL, w celu określenia ich roli w desmoptaii proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego.

## 7. Wnioski

Wyniki uzyskane w trakcie badania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. odrzucono hipotezę zerową nr 1 i przyjęto hipotezę alternatywną: występuje istotna różnica w poziomach stężenia rezystyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną, a poziom stężenia rezystyny jest niższy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej;
2. potwierdzono hipotezę zerową nr 2: nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie stężenia leptyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną;
3. potwierdzono hipotezę zerową nr 3: nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie stężenia wisfatyny w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD, a grupą kontrolną;
4. odrzucono hipotezę zerową nr 4 i przyjęto hipotezę alternatywną: występuje istotna różnica w poziomach stężenia interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej pomiędzy grupą koni z kulawizną spowodowaną PSD a grupą kontrolną, a poziom stężenia interleukiny jest wyższy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej;
5. odrzucono hipotezę zerową nr 5 i przyjęto hipotezę alternatywną: obecne są powiązania pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej, a sposobem użytkowania koni z kulawizną spowodowaną PSD (obecność lub brak treningu), wykazano bowiem wyższe stężenie rezystyny w osoczu krwi żyłnej koni regularnie pracujących w porównaniu do koni, które nie pracowały, biorąc pod uwagę wszystkie konie objęte badaniem;

6. odrzucono hipotezę zerową nr 6 i przyjęto hipotezę alternatywną: Obecne są powiązania pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej, a sposobem utrzymania koni z kulawizną spowodowaną PSD (brak lub regularne padokowanie zwierząt) wykazano bowiem wyższe stężenie rezystyny w osoczu krwi żyłnej koni regularnie padokowanych zarówno, gdy analizie poddano wszystkie konie objęte badaniem, jak i wyłącznie konie z kulawizną spowodowaną PSD.

7. odrzucono hipotezę zerową nr 7 i przyjęto hipotezę alternatywną: obecne są powiązania pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej koni objętych badaniem, a wybranymi parametrami charakterystyki klinicznej, w szczególności:

- stwierdzono dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem rezystyny i parametrami układu białokrwinkowego (WBC, neutrofile, limfocyty, NLR, MLR) w grupie koni chorych;
- stwierdzono dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem rezystyny oraz WBC i neutrofilii w grupie obejmującej wszystkie konie;
- stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem rezystyny i MCH w grupie z PSD i grupie obejmującej wszystkie konie;
- stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem rezystyny a stężenia wapnia w grupie koni zdrowych;
- stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny i parametrami układu białokrwinkowego (WBC, neutrofile) w grupie wszystkich koni objętych badaniem;
- stwierdzono dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem leptyny a stężenia wapnia w osoczu krwi żyłnej koni z grupy kontrolnej oraz w grupie wszystkich koni objętych badaniem;
- stwierdzono silną, dodatnią korelację pomiędzy poziomem stężenia leptyny i wiekiem w grupie koni zdrowych;
- stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IL-8 i MLR w grupie koni zdrowych;
- stwierdzono silną, dodatnią korelację pomiędzy poziomem stężenia IL-8 i wiekiem w grupie koni zdrowych.

8. odrzucono hipotezę zerową nr 8 i przyjęto hipotezę alternatywną: Występują istotne statystycznie wzajemne powiązania pomiędzy poziomami stężeń badanych adipokin oraz interleukiny 8 w osoczu krwi żyłnej koni objętych badaniem, w szczególności:

- stwierdzono dodatnią silną korelację pomiędzy poziomami stężenia leptyny a poziomami stężenia wisfatyny w grupie wszystkich koni;
- stwierdzono dodatnią silną korelację pomiędzy poziomami stężenia leptyny a poziomami stężenia wisfatyny w grupie koni z PSD;
- stwierdzono dodatnią silną korelację pomiędzy poziomem, stężenia leptyny i poziomem stężenia IL-8, w grupie koni zdrowych.

### **Ograniczenia pracy.**

Ograniczenia logistyczne i finansowe w celu przeprowadzenia:

- rozszerzonej diagnostyki radiologicznej z użyciem rezonansu magnetycznego;
- uzupełnienie o kolejne markery, między innymi: czynnik martwicy nowotworów, interleukina 6 i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego.

Intersującym i planowanym kierunkiem badań jest pomiar lokalnego stężenia adipokin w obszarze proksymalnego przyczepu mięśnia międzykostnego oraz histologia zmienionych tkanek w odniesieniu do badań obrazowych.



## 8. Bibliografía

1. Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G., Cardiac remodeling in obesity. *Physiol. Rev.*, 2008; 88: 389–419. doi: 10.1152/physrev.00017.2007
2. Ackermann P.W., Hart D.A. General Overview and Summary of Concepts Regarding Tendon Disease Topics Addressed Related to Metabolic Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 920:293-8. doi: 10.1007/978-3-319-33943-6\_28
3. Acquarone E., Monacelli F., Borghi R., Nencioni A., Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev.* 2019; 178:46-63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004
4. Agut A., Martínez M.L., Sánchez-Valverde M.Á., Soler M., Rodríguez M.J. Ultrasonographic characteristics (cross-sectional area and relative echogenicity) of the digital flexor tendons and ligaments of the metacarpal region in Purebred Spanish horses. *Vet J.* (2009) 180:377–83. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.01.012
5. Akerstrom T., Steensberg A., Keller P., Keller C., Penkowa M., Pedersen B.K. Retraction: Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle [retraction of: Akerstrom T., Steensberg A., Keller P., Keller C., Penkowa M., Pedersen B.K. *J Physiol.* 2005 Mar 1;563(Pt 2):507-16]. *J Physiol.* 2011;589(Pt 13):3407. doi: 10.1113/jphysiol.2011.213231
6. Amato C., Martin L., Dumon H., Jaillardon L., Nguyen P., Siliart B. Variations of plasma leptin in show horses during a work season. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2012;96(5):850-859. doi: 10.1111/j.1439-0396.2011.01263.x
7. Anders H.J., Rihl M., Heufelder A., Loch O., Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism.* 1999;48(6):745-748. doi: 10.1016/s0026-0495(99)90174-9
8. Banerjee R.R., Rangwala S.M., Shapiro J.S., Rich A.S., Rhoades B., Qi Y., Wang J., Rajala M.W., Poci A., Scherer P.E., Stepan C.M., Ahima R.S., Obici S., Rossetti L., Lazar M.A. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science.* 2004 Feb 20;303(5661):1195-8. doi: 10.1126/science.1092341
9. Barrett M.F., Selberg K.T., Johnson S.A., Hersman J., Frisbie D.D. High field magnetic resonance imaging contributes to diagnosis of equine distal tarsus and proximal metatarsus lesions: 103 horses. *Vet Radiol Ultrasound.* 2018 Sep;59(5):587-596. doi: 10.1111/vru.12659

10. Bas S., Finckh A., Puskas G.J., Suva D., Hoffmeyer P., Gabay C., Lübbecke A. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop.* 2014 Dec;38(12):2577-83. doi: 10.1007/s00264-014-2416-9
11. Baxter G.M. Adams and Stashak's Lameness in Horses. John Wiley and Sons. 2020. rozdz.4, str.580 ISBN: 9781119276685
12. Beavers K.M., Brinkley T.E., Nicklas B.J. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010 Jun 3;411(11-12):785-93. doi: 10.1016/j.cca.2010.02.069
13. Beavers K.M., Hsu F.C., Isom S., Kritchevsky S.B., Church T., Goodpaster B., Pahor M., Nicklas B.J. Long-term physical activity and inflammatory biomarkers in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Dec;42(12):2189-96. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e3ac80
14. Benjamin M., Redman S., Milz S., Büttner A., Amin A., Moriggl B., Brenner E., Emery P., McGonagle D., Bydder G. Adipose tissue at entheses: the rheumatological implications of its distribution. A potential site of pain and stress dissipation? *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1549-55. doi: 10.1136/ard.2003.019182
15. Berndt J., Klötting N., Kralisch S., Kovacs P., Fasshauer M., Schön M.R., Stumvoll M., Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes.* 2005 Oct;54(10):2911-6. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2911
16. Berti L., Gammeltoft S. Leptin stimulates glucose uptake in C2C12 muscle cells by activation of ERK2. *Mol Cell Endocrinol.* 1999 Nov 25;157(1-2):121-30. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00154-9
17. Bertolani C., Sancho-Bru P., Failli P., Bataller R., Aleffi S., DeFranco R., Mazzinghi B., Romagnani P., Milani S., Ginés P., Colmenero J., Parola M., Gelmini S., Tarquini R., Laffi G., Pinzani M., Marra F. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Pathol.* 2006 Dec;169(6):2042-53. doi: 10.2353/ajpath.2006.060081
18. Bertuglia A., Pagliara E., Manca F., Pozzolo P., Mannelli A. Prognostic Indicators after Musculoskeletal Injuries in Standardbred Racehorses in Italy. *J Equine Vet Sci.* 2020 Sep;92:103180. doi: 10.1016/j.jevs.2020.103180
19. Biewener A.A. Muscle-tendon stresses and elastic energy storage during locomotion in the horse. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 1998 May;120(1):73-87. doi: 10.1016/s0305-0491(98)00024-8

20. Birch H.L., Wilson A.M., Goodship A.E. Physical activity: does long-term, high-intensity exercise in horses result in tendon degeneration *J Appl Physiol* (1985). 2008 Dec;105(6):1927-33. doi: 10.1152/jappphysiol.00717.2007
21. Bokarewa M., Bokarew D., Hultgren O., Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):952-956. doi: 10.1136/ard.62.10.952
22. Bonakdari H., Tardif G., Abram F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Serum adipokines/related inflammatory factors and ratios as predictors of infrapatellar fat pad volume in osteoarthritis: Applying comprehensive machine learning approaches. *Sci Rep*. 2020;10(1):9993. doi: 10.1038/s41598-020-66330-0
23. Bouassida A., Lakhdar N., Benaissa N., Mejri S., Zaouali M., Zbidi A., Tabka Z. Adiponectin responses to acute moderate and heavy exercises in overweight middle aged subjects. *J Sports Med Phys Fitness*. 2010 Sep;50(3):330-5
24. Briana D.D., Boutsikou M., Boutsikou T., Malamitsi-Puchner A. Associations of novel adipocytokines with bone biomarkers in intra uterine growth-restricted fetuses/neonates at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Jul;27(10):984-8. doi: 10.3109/14767058.2013.852533
25. Brunner A.M., Henn C.M., Drewniak E.I., Lesieur-Brooks A., Machan J., Crisco J.J., Ehrlich M.G. High dietary fat and the development of osteoarthritis in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jun;20(6):584-92. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.007
26. Bruno A., Pace E., Chanez P., Gras D., Vachier I., Chiappara G., La Guardia M., Gerbino S., Profita M., Gjomarkaj M. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):230-7, 237.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.032
27. Buchbinder R., van Tulder M., Öberg B., Costa L.M., Woolf A., Schoene M., Croft P. Lancet Low Back Pain Series Working Group. Low back pain: a call for action. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2384-2388. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30488-4
28. Calabro P., Samudio I., Willerson J.T., Yeh E.T. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation*. 2004 Nov 23;110(21):3335-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000147825.97879.E7
29. Carter R.A., Alexandra H.A. Dugdale Assessment of body condition and bodyweight. *Equine Applied and Clinical Nutrition*. 2013 Dec; 393-404. doi:10.1016/B978-0-7020-3422-0.00022-5

30. Chan M.H., Carey A.L., Watt M.J., Febbraio M.A. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(2):R322-R327. doi: 10.1152/ajpregu.00030.2004
31. Chaversa J.C., Allen A.K., Ahmed W., Fuglsang-Damgaard L.H., Harrison A.P., The Equine Hindlimb Proximal Suspensory Ligament: an Assessment of Health and Function by Means of Its Damping Harmonic Oscillator Properties, Measured Using an Acoustic Myography System: a New Modality Study *Journal of Equine Veterinary Science*, 71, 2018, 21-26. doi: 10.1016/j.jevs.2018.09.006
32. Chimenti M.S., Triggianese P., Conigliaro P., Candi E., Melino G., Perricone R. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis.* 2015 Sep 17;6(9):e1887. doi: 10.1038/cddis.2015.246
33. Chiu C.Z., Wang B.W., Yu Y.J., Shyu K.G. Hyperbaric oxygen activates visfatin expression and angiogenesis via angiotensin II and JNK pathway in hypoxic human coronary artery endothelial cells. *J Cell Mol Med.* 2020 Feb;24(4):2434-2443. doi: 10.1111/jcmm.14926
34. Cho Y., Lee S.E., Lee H.C., Hur J., Lee S., Youn S.W., Lee J., Lee H.J., Lee T.K., Park J., Hwang S.J., Kwon Y.W., Cho H.J., Oh B.H., Park Y.B., Kim H.S. Adipokine resistin is a key player to modulate monocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells, leading to progression of atherosclerosis in rabbit carotid artery. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 4;57(1):99-109. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.035
35. Codoñer-Franch P., Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta.* 2015 Jan 1;438:46-54. doi: 10.1016/j.cca.2014.07.043
36. Conde J., Scotece M., López V., Gómez R., Lago F., Pino J., Gómez-Reino J.J., Gualillo O. Adipokines: novel players in rheumatic diseases. *Discov Med.* 2013 Feb;15(81):73-83.
37. Corrado A., Sanpaolo E. R., Rotondo C., Cantatore F.P. Pattern of adipokine expression in osteoblasts from osteoporotic and osteoarthritic bone. *Journal of Gerontology and Geriatrics.* 2019 Dec;67. 212-219.
38. Crass J.R., Genovese R.L., Render J.A., Bellon E.M. Magnetic resonance, ultrasound and histopathologic correlation of acute and healing tendon injuries. *Vet Radiol Ultrasound.* 1992, 33:206–16. doi: 10.1111/j.17408261.1992.tb00135.x32

39. Dai M.H., Xia T., Chen X.D., Gan L., Feng S.Q., Qiu H., Peng Y., Yang Z.Q. Cloning and characterization of porcine resistin gene. *Domest Anim Endocrinol.* 2006 Feb;30(2):88-97. doi: 10.1016/j.domaniend.2005.06.003
40. Dakin S.G., Werling D., Hibbert A., Abayasekara D.R., Young N.J., Smith R.K., Dudhia J. Macrophage sub-populations and the lipoxin A4 receptor implicate active inflammation during equine tendon repair. *PLoS One.* 2012;7(2):e32333. doi: 10.1371/journal.pone.0032333
41. de Castro Pochini A., Ejnisman B., de Seixas Alves M.T., Uyeda L.F., Nouailhetas V.L., Han S.W., Cohen M., Albertoni W.M. Overuse of training increases mechanoreceptors in supraspinatus tendon of rats SHR. *J Orthop Res.* 2011 Nov;29(11):1771-4. doi: 10.1002/jor.21320
42. De Francesco F., Riccio V., Biswas R., Busato A., Di Bella C., Serri E., Sbarbati A., Zavan B., Riccio M., Palumbo Piccionello A. In Vitro Characterization of Canine Microfragmented Adipose Tissue Non-Enzymatically Extracted from the Thigh and Lumbar Regions. *Animals (Basel).* 2021 Nov 12;11(11):3231. doi: 10.3390/ani11113231
43. De Rossi M., Bernasconi P., Baggi F., de Waal Malefyt R., Mantegazza R. Cytokines and chemokines are both expressed by human myoblasts: possible relevance for the immune pathogenesis of muscle inflammation. *Int Immunol.* 2000 Sep;12(9):1329-35. doi: 10.1093/intimm/12.9.1329
44. Denoix J.-M. Functional anatomy of tendons and ligaments in the distal limbs (manus and pes). *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1994 Aug;10(2):273-322. doi: 10.1016/s0749-0739(17)30358-9
45. Denoix J.-M., Coudry V., Jacquet S. Ultrasonographic procedure for a complete examination of the proximal third interosseous muscle (proximal suspensory ligament) in the equine forelimbs. *Equine Vet Educ.* 2008, 20,148–53. doi: 10.2746/095777308X282381
46. Denoix J.-M., Farres D., Ultrasonographic imaging of the proximal third interosseous muscle in the pelvic limb using a plantaromedial approach. *J.of E. Vet. S., Vol. 15(8) 1995, 346-350*
47. Denoix J.-M., Perrot P., Bousseau B., Sciciuna C. Images echographiques des lésions du muscle interosseux III (ligament suspenseur du boulet). *Prat Vét Equine.* 1991; 23, 23–33. 6:179–88. doi: 10.1053/j.ctep.2007.08.004

48. Docheva D., Müller S.A., Majewski M., Evans C.H. Biologics for tendon repair. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015 Apr;84:222-39. doi: 10.1016/j.addr.2014.11.015
49. Dumond H., Presle N., Terlain B., Mainard D., Loeuille D., Netter P., Pottier P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3118-29. doi: 10.1002/art.11303
50. Durgam S., Stewart M. Cellular and Molecular Factors Influencing Tendon Repair. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017 Aug;23(4):307-317. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0445
51. Dyson S. Diagnosis and Management of Common Suspensory Lesions in the Forelimbs and Hindlimbs of Sport Horses. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2007, 6 (3), 179-188. doi: 10.1053/j.ctep.2007.08.004.
52. Dyson S. Hindlimb lameness associated with proximal suspensory desmopathy and injury of the accessory ligament of the suspensory ligament in five horses., *Equine Veterinary Education*, 2014, 26 (10), 538-542. doi: 10.1111/eve.12217
53. Dyson S. Medical management of superficial digital flexor tendonitis: a comparative study in 219 horses (1992-2000). *Equine Vet J.* 2004 Jul;36(5):415-9. doi: 10.2746/0425164044868422
54. Dyson S. Proximal metacarpal and metatarsal pain: a diagnostic challenge. *Equine vet Educ* 2003; 15: 134-138. doi: 10.1111/j.2042-3292.2003.tb00231.x.
55. Dyson S. Proximal suspensory desmitis in the hindlimb: 42 cases. *Br Vet J.* 1994 May-Jun;150(3):279-91. doi: 10.1016/S0007-1935(05)80008-9
56. Dyson S. Proximal suspensory desmitis: clinical, ultrasonographic and radiographic features. *Equine Vet J.* 1991 Jan;23(1):25-31. doi: 10.1111/j.2042-3306.1991.tb02708.x
57. Dyson S. The Ridden Horse Pain Ethogram. *Equine Veterinary Education.* 2021, 34 (7), 372-380. doi: 10.1111/eve.13468
58. Dyson S., Routh J., Bondi A., Pollard D. Gait abnormalities and ridden horse behaviour in a convenience sample of the United Kingdom ridden sports horse and leisure horse population. *Equine Veterinary Education.* 2020; 34, 84–95. doi: 10.1111/eve.13395
59. Dyson S., Bergerb J., Ellis A.D., Mullard J. Development of an ethogram for a pain scoring system in ridden horses and its application to determine the presence of musculoskeletal pain. *J of Vet. Behavior*, 2018, 23, 47-57. doi: 10.1016/j.jveb.2017.10.008.
60. Dyson S., Genovese R. The Suspensory Apparatus. *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse.* 2011 Dec; 738-760. doi: 10.1016/B978-1-4160-6069-7.00072-9

61. Dyson S., Greve L. Subjective gait assessment of 57 sports horses in normal work: A comparison of the response to flexion tests, movement in hand, on the lunge, and ridden. *J. Equine Vet. Sci.* 2016, 38, 1–7. doi: 10.1016/j.jevs.2015.12.012
62. Dyson S., Murray R. Management of hindlimb proximal suspensory desmopathy by neurectomy of the deep branch of the lateral plantar nerve and plantar fasciotomy: 155 horses (2003-2008). *Equine Vet J.* 2012 May;44(3):361-7. doi: 10.1111/j.2042-3306.2011.00445.x
63. Dyson S., Murray R., Pinilla M.J. Proximal suspensory desmopathy in hindlimbs: A correlative clinical, ultrasonographic, gross post mortem and histological study. *Equine Vet J.* 2017 Jan;49(1):65-72. doi: 10.1111/evj.12563
64. Dyson S., Pinilla M.J., Bolas N., Murray R. Proximal suspensory desmopathy in hindlimbs: Magnetic resonance imaging, gross post-mortem and histological study. *Equine Vet J.* 2018 Mar;50(2):159-165. doi: 10.1111/evj.12756
65. Dyson S., Pollard D. Application of a Ridden Horse Pain Ethogram and Its Relationship with Gait in a Convenience Sample of 60 Riding Horses. *Animals (Basel).* 2020 Jun 17;10(6):1044. doi: 10.3390/ani10061044
66. Dyson S., Van Dijk J. Application of a ridden horse ethogram to video recordings of 21 horses before and after diagnostic analgesia: Reduction in behaviour scores. *Equine Vet. Educ.* 2020, 32, 104–111. doi: 10.1111/eve.13029
67. Dyson S.J., Arthur R.M., Palmer S.E., Richardson D. Suspensory ligament desmitis. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1995 Aug;11(2):177-215. doi: 10.1016/s0749-0739(17)30319-x
68. Dyson S.J., Weekes J.S., Murray R.C. Scintigraphic evaluation of the proximal metacarpal and metatarsal regions of horses with proximal suspensory desmitis. *Vet Radiol Ultrasound.* 2007 Jan-Feb;48(1):78-85. doi: 10.1111/j.1740-8261.2007.00208.x
69. Ehrle A., Lilge S., Clegg P.D., Maddox T.W. Equine flexor tendon imaging part 1: Recent developments in ultrasonography, with focus on the superficial digital flexor tendon. *Vet J.* 2021 Dec;278:105764. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105764
70. Erickson B.K., Erickson H.H., Sexton W.L., Coffman J.R. Performance evaluation and detection of injury during exercise training in the quarter horse using a heart rate computer. ICEEP Publications. 1987; 92-101.
71. Fairburn A.J., Busschers E., Barr A.R.S. Subclinical ultrasonographic abnormalities of the suspensory ligament branches in National Hunt racehorses. *Equine Vet J.* 2017 Jul;49(4):475-479. doi: 10.1111/evj.12639

72. Falcão-Pires I., Castro-Chaves P., Miranda-Silva D., Lourenço A.P., Leite-Moreira A.F. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today*. 2012 Aug;17(15-16):880-9. doi: 10.1016/j.drudis.2012.04.007
73. Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M., Keogh J.M., Lawrence E., Agwu C., Sanna V., Jebb S.A., Perna F., Fontana S., Lechler R.I., DePaoli A.M., O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(8):1093-103. doi: 10.1172/JCI15693
74. Fatouros I.G., Chatzinikolaou A., Tournis S., Nikolaidis M.G., Jamurtas A.Z., Douroudos I.I., Papassotiriou I., Thomakos P.M., Taxildaris K., Mastorakos G., Mitrakou A. Intensity of resistance exercise determines adipokine and resting energy expenditure responses in overweight elderly individuals. *Diabetes Care*. 2009 Dec;32(12):2161-7. doi: 10.2337/dc08-1994
75. Ferraro G.L., Stover S.M., Whitcomb M.B. Suspensory ligament injuries in horses. Center for Equine Health, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis 2007.
76. Filková M., Haluzík M., Gay S., Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol*. 2009 Nov;133(2):157-70. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.013
77. Filková M., Lisková M., Hulejová H., Haluzík M., Gatterová J., Pavelková A., Pavelka K., Gay S., Müller-Ladner U., Senolt L. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):295-6. doi: 10.1136/ard.2008.095737
78. Filková M., Senolt L., Braun M., Hulejová H., Pavelková A., Sléglová O., Kupka K., Gatterová J., Pavelka K. Serum hyaluronic acid as a potential marker with a predictive value for further radiographic progression of hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Dec;17(12):1615-9. doi: 10.1016/j.joca.2009.06.002
79. Fisher A., Southcott E., Li R., Srikusalanukul W., Davis M., Smith P. Serum resistin in older patients with hip fracture: Relationship with comorbidity and biochemical determinants of bone metabolism. *Cytokine*. 2011 Nov;56(2):157-66. doi: 10.1016/j.cyto.2011.06.023
80. Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Mera A., Lago F., Gómez R., Mobasher A., Gualillo O. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *Br J Pharmacol*. 2018 May;175(10):1569-1579. doi: 10.1111/bph.14181



81. Franco-Trepas E., Guillán-Fresco M., Alonso-Pérez A., Jorge-Mora A., Francisco V., Gualillo O., Gómez R. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2019 Aug 7;8(8):1178. doi: 10.3390/jcm8081178
82. Fuentes-Romero B., Muñoz-Prieto A., Cerón J.J., Martín-Cuervo M., Iglesias-García M., Aguilera-Tejero E., Díez-Castro E. Measurement of Plasma Resistin Concentrations in Horses with Metabolic and Inflammatory Disorders. *Animals (Basel)*. 2021 Dec 30;12(1):77. doi: 10.3390/ani12010077
83. Garten A., Schuster S., Penke M., Gorski T., de Giorgis T., Kiess W. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Sep;11(9):535-46. doi: 10.1038/nrendo.2015.117
84. Giardullo L., Corrado A., Maruotti N., Cici D., Mansueto N., Cantatore F.P. Adipokine role in physiopathology of inflammatory and degenerative musculoskeletal diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan-Dec;35:20587384211015034. doi: 10.1177/20587384211015034
85. Gibson K.T., Snyder J.R., Spier S.J. Ultrasonographic diagnosis of soft tissue injuries in horses competing at the Sydney 2000 Olympic Games. *Equine Vet Educ*. 2002;14(3), 149-56. doi: 10.1111/j.2042-3292.2002.tb00159.x
86. Gibson K.T., Steel C.M. Conditions of the suspensory ligament causing lameness in horses. *Equine Vet Educ*. 2002; 14, (1), 39-50.
87. Gilles C.L. Rehabilitation of tendon and ligament injuries. *Proc Am Assoc Equine Pract Cong Orlando US.*, 2016, 43:306–9.33.
88. Gonzalez L.M., Schramme M.C., Robertson I.D., Thrall D.E., Redding R.W. MRI features of metacarpo(tarso)phalangeal region lameness in 40 horses. *Vet Radiol Ultrasound*. 2010 Jul-Aug;51(4):404-14. doi: 10.1111/j.1740-8261.2010.01676.x
89. Gonzalez-Gil A.M., Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*. 2020 Jun 26;12(6):1899. doi: 10.3390/nu12061899
90. Gordon M.E., McKeever K.H., Betros C.L., Manso Filho H.C. Plasma leptin, ghrelin and adiponectin concentrations in young fit racehorses versus mature unfit standardbreds. *Vet J*. 2007 Jan;173(1):91-100. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.11.004
91. Gosset M., Berenbaum F., Salvat C., Sautet A., Pigenet A., Tahiri K., Jacques C. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and

- prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1399-409. doi: 10.1002/art.23431
92. Gruyaert M., Pollard D., Dyson S.J. An investigation into the occurrence of, and risk factors for, concurrent suspensory ligament injuries in horses with hindlimb proximal suspensory desmopathy. *Equine Vet Educ.* 2020; 32: 173-182. doi: 10.1111/eve.13187
93. Guzel S., Yibar A., Belenli D., Cetin I., Tanriverdi M. The concentrations of adipokines in goat milk: relation to plasma levels, inflammatory status, milk quality and composition. *J Vet Med Sci.* 2017 Mar 23;79(3):602-607. doi: 10.1292/jvms.16-0061
94. Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017 Jul 1;113(9):1009-1023. doi: 10.1093/cvr/cvx108
95. Hague B.A., Honnas C.M., Simpson R.B., Peloso J.G. Evaluation of skin bacterial flora before and after aseptic preparation of clipped and nonclipped arthrocentesis sites in horses. *Vet Surg.* 1997 Mar-Apr;26(2):121-5. doi: 10.1111/j.1532-950x.1997.tb01474.x
96. Hardeman A., Egenvall A., Braganca F., Swagemakers J.H., Koene M., Roepstorff L., van Weeren P., Byström A. Visual lameness assessment in comparison to quantitative gait analysis data in horses. *Equine Veterinary Journal.* 2021 Dec; 54. doi: 10.1111/evj.13545
97. Heidemann J., Ogawa H., Dwinell M.B., Rafiee P., Maaser C., Gockel H.R., Otterson M.F., Ota D.M., Luger N., Domschke W., Binion D.G. Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2. *J Biol Chem.* 2003 Mar 7;278(10):8508-15. doi: 10.1074/jbc.M208231200
98. Hirschey M.D., Shimazu T., Jing E., Grueter C.A., Collins A.M., Aouizerat B., Stančáková A., Goetzman E., Lam M.M., Schwer B., Stevens R.D., Muehlbauer M.J., Kakar S., Bass N.M., Kuusisto J., Laakso M., Alt F.W., Newgard C.B., Farese R.V. Jr., Kahn C.R., Verdin E. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome. *Mol Cell.* 2011 Oct 21;44(2):177-90. doi: 10.1016/j.molcel.2011.07.019
99. Hofberger S., Gauff F., Licka T. Suspensory ligament degeneration associated with pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Vet J.* 2015 Mar;203(3):348-50. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.12.037
100. Holcomb I.N., Kabakoff R.C., Chan B., Baker T.W., Gurney A., Henzel W., Nelson C., Lowman H.B., Wright B.D., Skelton N.J., Frantz G.D., Tumas D.B., Peale F.V. Jr.,

- Shelton D.L., Hébert C.C. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J.* 2000 Aug 1;19(15):4046-55. doi: 10.1093/emboj/19.15.4046
101. Huang J.F., Huang C.F., Yu M.L., Dai C.Y., Huang C.I., Yeh M.L., Hsieh M.H., Yang J.F., Hsieh M.Y., Lin Z.Y., Chen S.C., Chuang W.L. Serum visfatin is correlated with disease severity and metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;26(3):530-5. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06438.x
102. Ihalainen J.K., Schumann M., Eklund D., Hämäläinen M., Moilanen E., Paulsen G., Häkkinen K., Mero A.A. Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men. *Scand J Med Sci Sports.* 2018 Jan;28(1):40-47. doi: 10.1111/sms.12906
103. Imai S., Yoshino J. The importance of NAMPT/NAD/SIRT1 in the systemic regulation of metabolism and ageing. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Sep;15 Suppl 3(0 3):26-33. doi: 10.1111/dom.12171
104. Islam M.A., Sundaraj K., Ahmad R.B., Ahamed N.U. Mechanomyogram for muscle function assessment: a review. *PLoS One.* 2013;8(3):e58902. doi: 10.1371/journal.pone.0058902
105. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012 Feb;165(3):622-32. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x.
106. Jamaluddin M.S., Yan S., Lü J., Liang Z., Yao Q., Chen C. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8(12):e84576. doi: 10.1371/journal.pone.0084576
107. Järvinen T.A., Kannus P., Maffulli N., Khan K.M. Achilles tendon disorders: etiology and epidemiology. *Foot Ankle Clin.* 2005 Jun;10(2):255-66. doi: 10.1016/j.fcl.2005.01.013
108. Karbaschian Z., Hosseinzadeh-Attar M.J., Giahi L., Golpaie A., Masoudkabar F., Talebpour M., Kosari F., Karbaschian N., Hoseini M., Mazaherioun M. Portal and systemic levels of visfatin in morbidly obese subjects undergoing bariatric surgery. *Endocrine.* 2013 Aug;44(1):114-8. doi: 10.1007/s12020-012-9821-x
109. Kasashima Y., Takahashi T., Smith R.K., Goodship A.E., Kuwano A., Ueno T., Hirano S. Prevalence of superficial digital flexor tendonitis and suspensory desmitis in Japanese Thoroughbred flat racehorses in 1999. *Equine Vet J.* 2004 May;36(4):346-50. doi: 10.2746/0425164044890580

110. Kearns C.F., McKeever K.H., Roegner V., Brady S.M., Malinowski K. Adiponectin and leptin are related to fat mass in horses. *Vet J.* 2006 Nov;172(3):460-5. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.05.002
111. Kędzierski W. Changes in plasma leptin concentration during different types of exercises performed by horses. *Animal.* 2014 Sep;8(9):1456-61. doi: 10.1017/S1751731114001220
112. Kędzierski W. Leptin fluctuations in trained horses, during a work season. *J. Equine Vet. Sci.* 2016;43: 12-17.10.1016/j.jevs.2016.04.094
113. Kędzierski W., Cywińska A., Strzelec K., Kowalik S. Changes in salivary and plasma cortisol levels in Purebred Arabian horses during race training session. *Anim Sci J.* 2014 Mar;85(3):313-7. doi: 10.1111/asj.12146
114. Kędzierski W., Janczarek I., Wilk I., Staniszewska M., Kowalik S. Plasma visfatin response to the intensity of exercise and training in race-horses. *Pferdeheilkunde Equine Medicine.* 2018;34, 525-530. doi: 10.21836/PEM20180603
115. Kędzierski W., Kowalik S. Stężenie rezystyny w osoczu krwi koni wyścigowych i rajdowych. „Omnia Autem Animalia Sunt” : XVI Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych, Warszawa 26-27 listopada 2021, Wydawnictwo SGGW. 2021
116. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395
117. Kim D.H., Lee H.G., Sp N., Kang D.Y., Jang K.J., Lee H.K., Cho B.W., Yang Y.M. Validation of exercise-response genes in skeletal muscle cells of Thoroughbred racing horses. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2021 Jan 1;34(1):134-142. doi: 10.5713/ajas.18.0749
118. Kim K.H., Lee K., Moon Y.S., Sul H.S. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2001 Apr 6;276(14):11252-6. doi: 10.1074/jbc.C100028200
119. Kleine S.A., Sanderson S.L., George C., Roth I., Gogal R.M., Thaliath M.A., Budsberg S.C. Correlation of serum and synovial leptin concentrations with body condition scores in healthy and osteoarthritic dogs. *Vet Surg.* 2019 Jul;48(5):780-785. doi: 10.1111/vsu.13244
120. Kojta I., Chacińska M., Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients.* 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305

121. Komatsu T., Itoh F., Mikawa S., Hodate K. Gene expression of resistin in adipose tissue and mammary gland of lactating and non-lactating cows. *J Endocrinol.* 2003 Sep;178(3):R1-5. doi: 10.1677/joe.0.178r001
122. Konturek S. *Konturek fizjologia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny.* Edra Urban & Partner. Wrocław. 2019. ISBN: 978-83-7609-751-0
123. Kougiass P., Chai H., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries. *J Vasc Surg.* 2005 Apr;41(4):691-8. doi: 10.1016/j.jvs.2004.12.046
124. Kovac M., Litvin Y.A., Aliev R.O., Zakirova E.Y., Rutland C.S., Kiyasov A.P., Rizvanov A.A. Gene Therapy Using Plasmid DNA Encoding VEGF164 and FGF2 Genes: A Novel Treatment of Naturally Occurring Tendinitis and Desmitis in Horses. *Front Pharmacol.* 2018 Aug 31;9:978. doi: 10.3389/fphar.2018.00978
125. Krysiak R., Handzlik-Orlik G., Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr.* 2012 Aug;51(5):513-28. doi: 10.1007/s00394-012-0370-0
126. Ku J.H., Lee C.K., Joo B.S., An B.M., Choi S.H., Wang T.H., Cho H.L. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2009 Dec;28(12):1431-5. doi: 10.1007/s10067-009-1242-8
127. Labens R., Schramme M.C., Murray R.C., Bolas N. Standing low-field MRI of the equine proximal metacarpal/metatarsal region is considered useful for diagnosing primary bone pathology and makes a positive contribution to case management: A prospective survey study. *Vet Radiol Ultrasound.* 2020 Mar;61(2):197-205. doi: 10.1111/vru.12824
128. Lavie C.J., Ozemek C., Carbone S., Katzmarzyk P.T., Blair S.N. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res.* 2019 Mar;124(5):799-815. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312669
129. Lee H.G., Choi J.Y., Park J.W., Park T.S., Song K.D., Shin D., Cho B.W. Effects of exercise on myokine gene expression in horse skeletal muscles. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2019 Mar;32(3):350-356. doi: 10.5713/ajas.18.0375
130. Lee Y.H., Bae S.C. Circulating adiponectin and visfatin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2018 Mar;21(3):664-672. doi: 10.1111/1756-185X.13038
131. Leisengang S., Gluding D., Hörster J., Peek V., Ott D., Rummel C., Schmidt M.J. Expression of adipokines and adipocytokines by epidural adipose tissue in cauda equina

- syndrome in dogs. *J Vet Intern Med.* 2022 Jul;36(4):1373-1381. doi: 10.1111/jvim.16483
132. Lempe-Troillet A., Ludewig E., Brehm W., Budras K.D., Winter K., Edinger J. Magnetic resonance imaging of plantar soft tissue structures of the tarsus and proximal metatarsus in foals and adult horses. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2013;26(3):192-7. doi: 10.3415/VCOT-12-06-0072
133. Li H.Y., Hua Y.H. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6492597. doi: 10.1155/2016/6492597
134. Lin T.W., Cardenas L., Glaser D.L., Soslowsky L.J. Tendon healing in interleukin-4 and interleukin-6 knockout mice. *J Biomech.* 2006;39(1):61-9. doi: 10.1016/j.jbiomech.2004.11.009
135. Liu X., Zhu B., Li Y., Liu X., Guo S., Wang C., Li S., Wang D. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Tendon Healing. *Front Physiol.* 2021 Oct 25;12:766080. doi: 10.3389/fphys.2021.766080
136. Longobardi L., Jordan J.M., Shi X.A., Renner J.B., Schwartz T.A., Nelson A.E., Barrow D.A., Kraus V.B., Spagnoli A. Associations between the chemokine biomarker CCL2 and knee osteoarthritis outcomes: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Sep;26(9):1257-1261. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.012
137. Lübbecke A., Finckh A., Puskas G.J., Suva D., Lädermann A., Bas S., Fritschy D., Gabay C., Hoffmeyer P. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? *Int Orthop.* 2013 Oct;37(10):2071-9. doi: 10.1007/s00264-013-1982-6
138. Lui P.P.Y., Yung P.S.H. Inflammatory mechanisms linking obesity and tendinopathy. *J Orthop Translat.* 2021 Dec 9;31:80-90. doi: 10.1016/j.jot.2021.10.003
139. Marnieris D., Dyson S. Clinical features, diagnostic imaging findings, findings and concurrent injuries in 71 sport horses with suspensory branch injuries. *Equine Vet Educ.* 2014, 26, 312–21. doi: 10.1111/eve.12175.
140. Martin-Rosset W., Vernet J., Dubroeuq H., Arnaud G., Picard A., Vermorel M. Variation of fatness and energy content of the body with body condition score in sport horses and its prediction. *Nutrition of the Exercising Horse.* 2008 Jan;167–176.
141. McGlothlin J.R., Gao L., Lavoie T., Simon B.A., Easley R.B., Ma S.F., Rumala B.B., Garcia J.G., Ye S.Q. Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor. *Biochem Genet.* 2005 Apr;43(3-4):127-41. doi: 10.1007/s10528-005-1505-2

142. McIlwraith C.W., Kawcak C.E., Frisbie D.D., Little C.B., Clegg P.D., Peffers M.J., Karsdal M.A., Ekman S., Laverty S., Slayden R.A., Sandell L.J., Lohmander L.S., Kraus V.B. Biomarkers for equine joint injury and osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2018 Mar;36(3):823-831. doi: 10.1002/jor.23738
143. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004 Sep;50(9):1511-25. doi: 10.1373/clinchem.2004.032482
144. Mellouk N., Rame C., Touzé J.L., Briant E., Ma L., Guillaume D., Lomet D., Caraty A., Ntallaris T., Humblot P., Dupont J. Involvement of plasma adipokines in metabolic and reproductive parameters in Holstein dairy cows fed with diets with differing energy levels. *J Dairy Sci.* 2017 Oct;100(10):8518-8533. doi: 10.3168/jds.2017-12657
145. Mizobe F., Nomura M., Kato T., Nambo Y., Yamada K. Signal changes in standing magnetic resonance imaging of osseous injury at the origin of the suspensory ligament in four Thoroughbred racehorses under tiludronic acid treatment. *J Equine Sci.* 2017;28(3):87-97. doi: 10.1294/jes.28.87
146. Moschen A.R., Gerner R.R., Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. *Curr Pharm Des.* 2010 Jun;16(17):1913-20. doi: 10.2174/138161210791208947
147. Mottet R., Onan G., Hiney K. Revisiting the Henneke Body Condition Scoring System: 25 Years Later. *J Equine Vet Sci.* 2009;29. 417-418. doi: 10.1016/j.jevs.2009.04.116.
148. Munsters C., Kingma B., Broek J., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M. A prospective cohort study on the acute: chronic workload ratio in relation to injuries in high level eventing horses: A comprehensive 3-year study. *Preventive Veterinary Medicine.* 2020; 179. 105010. doi: 10.1016/j.prevetmed.2020.105010.
149. Munsters C., van Iwaarden A., van Weeren R., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.M. Exercise testing in Warmblood sport horses under field conditions. *Vet J.* 2014 Oct;202(1):11-9. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.07.019
150. Murray J.K., Singer E.R., Morgan K.L., Proudman C.J., French N.P. The risk of a horse-and-rider partnership falling on the cross-country phase of eventing competitions. *Equine Vet J.* 2006 Mar;38(2):158-63. doi: 10.2746/042516406776563314
151. Murray R.C., Dyson S.J., Tranquille C., Adams V. Association of type of sport and performance level with anatomical site of orthopaedic injury diagnosis. *Equine Vet J Suppl.* 2006 Aug;(36):411-6. doi: 10.1111/j.2042-3306.2006.tb05578.x

152. Murray R.C., Walters J.M., Snart H., Dyson S.J., Parkin T.D. Identification of risk factors for lameness in dressage horses. *Vet J.* 2010 Apr;184(1):27-36. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.03.020
153. Nagy A., Dyson S. Magnetic resonance anatomy of the proximal metacarpal region of the horse described from images acquired from low- and high-field magnets. *Vet Radiol Ultrasound.* 2009 Nov-Dec;50(6):595-605. doi: 10.1111/j.1740-8261.2009.01589.x
154. Nagy A., Dyson S. Magnetic resonance imaging findings in the carpus and proximal metacarpal region of 50 lame horses. *Equine Vet J.* 2012 Mar;44(2):163-8. doi: 10.1111/j.2042-3306.2011.00422.x
155. Neuenschwander S., Rettenberger G., Meijerink E., Jörg H., Stranzinger G. Partial characterization of porcine obesity gene (OBS) and its localization to chromosome 18 by somatic cell hybrids. *Anim Genet.* 1996 Aug;27(4):275-8. doi: 10.1111/j.1365-2052.1996.tb00489.x
156. Nikiforov A., Kulikova V., Ziegler M. The human NAD metabolome: Functions, metabolism and compartmentalization. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(4):284-97. doi: 10.3109/10409238.2015.1028612
157. Olama S.M., Senna M.K., Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatol Int.* 2012 Mar;32(3):683-90. doi: 10.1007/s00296-010-1698-5
158. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011 Feb;11(2):85-97. doi: 10.1038/nri2921
159. Palmer S.E., Genovese R., Longo K.L., Goodman N., Dyson S. Practical management of superficial digital flexor tendinitis in the performance horse. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1994 Aug;10(2):425-81. doi: 10.1016/s0749-0739(17)30363-2
160. Pang S.S., Le Y.Y. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol.* 2006 Feb;3(1):29-34.
161. Paris A., Beccati F., Pepe M. Type, prevalence, and risk factors for the development of orthopedic injuries in endurance horses during training and competition. *J Am Vet Med Assoc.* 2021 May 15;258(10):1109-1118. doi: 10.2460/javma.258.10.1109
162. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C., Macphée C.H., Smith S.A. Resistin is expressed in human macrophages and directly



- regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Jan 10;300(2):472-6. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02841-3
163. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Apr 3;8(8):457-65. doi: 10.1038/nrendo.2012.49
164. Pedlar C.R., Newell J., Lewis N.A. Blood Biomarker Profiling and Monitoring for High-Performance Physiology and Nutrition: Current Perspectives, Limitations and Recommendations. *Sports Med.* 2019 Dec;49(Suppl 2):185-198. doi: 10.1007/s40279-019-01158-x
165. Pereira S., Alvarez-Leite J. Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research.* 2014;7:15-25. doi: 10.2147/JRLCR.S36060
166. Pfister-Genskow M., Hayes H., Eggen A., Bishop M.D. Chromosomal localization of the bovine obesity (OBS) gene. *Mamm Genome.* 1996 May;7(5):398-9. doi: 10.1007/s003359900118
167. Pilsworth R., Dyson S., Where does it hurt? Problems with interpretation of regional and intra-synovial diagnostic analgesia. *Equine Vet Educ.* 2015, 27(11), 595-603. doi: 10.1111/eve.12392
168. Pingel J., Fredberg U., Qvortrup K., Larsen J.O., Schjerling P., Heinemeier K., Kjaer M., Langberg H. Local biochemical and morphological differences in human Achilles tendinopathy: a case control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 Apr 5;13:53. doi: 10.1186/1471-2474-13-53
169. Pingel J., Petersen M.C., Fredberg U., Kjær S.G., Quistorff B., Langberg H., Hansen J.B. Inflammatory and Metabolic Alterations of Kager's Fat Pad in Chronic Achilles Tendinopathy. *PLoS One.* 2015 May 21;10(5):e0127811. doi: 10.1371/journal.pone.0127811
170. Plevin S., McLellan J. The effect of insertional suspensory branch desmitis on racing performance in juvenile Thoroughbred racehorses. *Equine Vet J.* 2014 Jul;46(4):451-7. doi: 10.1111/evj.12161
171. Plum M., Martens A., Vanderperren K., Sarrazin S., Koene M., Luciani A., van Weeren P.R., Delesalle C. Short- and long term follow-up of 150 sports horses diagnosed with tendinopathy or desmopathy by ultrasonographic examination and treated with high-power laser therapy. *Res Vet Sci.* 2018 Aug;119:232-238. doi: 10.1016/j.rvsc.2018.06.003

172. Pluim M., Martens A., Vanderperren K., van Weeren R., Oosterlinck M., Dewulf J., Kichouh M., Van Thielen B., Koene M.H.W., Luciani A., Plancke L., Delesalle C. High-Power Laser Therapy Improves Healing of the Equine Suspensory Branch in a Standardized Lesion Model. *Front Vet Sci.* 2020 Sep 3;7:600. doi: 10.3389/fvets.2020.00600
173. Poonpet T., Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop.* 2014 Jul 18;5(3):319-27. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.319
174. Pravenec M., Kazdová L., Landa V., Zidek V., Mlejnek P., Jansa P., Wang J., Qi N., Kurtz T.W. Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Biol Chem.* 2003 Nov 14;278(46):45209-15. doi: 10.1074/jbc.M304869200
175. Presle N., Pottie P., Dumond H., Guillaume C., Lopicque F., Pallu S., Mainard D., Netter P., Terlain B. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Jul;14(7):690-5. doi: 10.1016/j.joca.2006.01.009
176. Qi Q., Wang J., Li H., Yu Z., Ye X., Hu F.B., Franco O.H., Pan A., Liu Y., Lin X. Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov;159(5):585-93. doi: 10.1530/EJE-08-0427
177. Qiu W., Chen N., Zhang Q., Zhuo L., Wang X., Wang D., Jin H. Resistin increases platelet P-selectin levels via p38 MAPK signal pathway. *Diab Vasc Dis Res.* 2014 Mar;11(2):121-4. doi: 10.1177/1479164113513912
178. Rabba S., Grulke S., Verwilghen D., Evrard L., Busoni V. B-mode and power Doppler ultrasonography of the equine suspensory ligament branches: A descriptive study on 13 horses. *Vet Radiol Ultrasound.* 2018 Jul;59(4):453-460. doi: 10.1111/vru.12610
179. Rademacher J., Siderius M., Gellert L., Wink F.R., Verba M., Maas F., Tietz L.M., Poddubnyy D., Spoorenberg A., Arends S. Baseline serum biomarkers of inflammation, bone turnover and adipokines predict spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 2022 Apr;53:151974. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151974
180. Rademacher J., Tietz L.M., Le L., Hartl A., Hermann K.A., Sieper J., Mansmann U., Rudwaleit M., Poddubnyy D. Added value of biomarkers compared with clinical

- parameters for the prediction of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Sep 1;58(9):1556-1564. doi: 10.1093/rheumatology/kez025
181. Read R.M., Boys-Smith S., Bathe A.P. Subclinical Ultrasonographic Abnormalities of the Suspensory Ligament Branches Are Common in Elite Showjumping Warmblood Horses. *Front Vet Sci*. 2020 Mar 17;7:117. doi: 10.3389/fvets.2020.00117
182. Rechart M., Viikari-Juntura E., Shiri R. Adipokines as predictors of recovery from upper extremity soft tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2238-42. doi: 10.1093/rheumatology/keu272
183. Reverchon M., Ramé C., Cognié J., Briant E., Elis S., Guillaume D., Dupont J. Resistin in dairy cows: plasma concentrations during early lactation, expression and potential role in adipose tissue. *PLoS One*. 2014 Mar 27;9(3):e93198. doi: 10.1371/journal.pone.0093198
184. Revollo J.R., Grimm A.A., Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Mar;23(2):164-70. doi: 10.1097/MOG.0b013e32801b3c8f
185. Reynolds A., Keen J.A., Fordham T., Morgan R.A. Adipose tissue dysfunction in obese horses with equine metabolic syndrome. *Equine Vet J*. 2019 Nov;51(6):760-766. doi: 10.1111/evj.13097
186. Rho Y.H., Solus J., Sokka T., Oeser A., Chung C.P., Gebretsadik T., Shintani A., Pincus T., Stein C.M. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1906-14. doi: 10.1002/art.24626
187. Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jan;10(1):44-56. doi: 10.1038/nrrheum.2013.160
188. Rodríguez-Pacheco F., Vázquez-Martínez R., Martínez-Fuentes A.J., Pulido M.R., Gahete M.D., Vaudry H., Gracia-Navarro F., Diéguez C., Castaño J.P., Malagón M.M. Resistin regulates pituitary somatotrope cell function through the activation of multiple signaling pathways. *Endocrinology*. 2009 Oct;150(10):4643-52. doi: 10.1210/en.2009-0116
189. Rogers C.W., Bolwell C.F., Gee E.K. Proactive Management of the Equine Athlete. *Animals (Basel)*. 2012 Dec 19;2(4):640-55. doi: 10.3390/ani2040640

190. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1813(5):878-88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
191. Schramme M., Hunter S., Campbell N., Blikslager A., Smith R. A surgical tendonitis model in horses: technique, clinical, ultrasonographic and histological characterisation. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2010;23(4):231-9. doi: 10.3415/VCOT-09-10-0106
192. Schramme M., Josson A., Linder K. Characterization of the origin and body of the normal equine rear suspensory ligament using ultrasonography, magnetic resonance imaging, and histology. *Vet Radiol Ultrasound*, 2012, 53(3), 318-28. doi: 10.1111/j.1740-8261.2011.01922.x.
193. Sharma L., Lou C., Cahue S., Dunlop D.D. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):568-75. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<568::AID-ANR13>3.0.CO;2-E
194. Shetty G.K., Economides P.A., Horton E.S., Mantzoros C.S., Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2450-7. doi: 10.2337/diacare.27.10.2450
195. Shukunami C, Takimoto A, Oro M, Hiraki Y. Scleraxis positively regulates the expression of tenomodulin, a differentiation marker of tenocytes. *Dev Biol*. 2006 Oct 1;298(1):234-47. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.06.036
196. Simopoulou T., Malizos K.N., Iliopoulos D., Stefanou N., Papatheodorou L., Ioannou M., Tsezou A. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):872-83. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.018
197. Siviero-Miachon A.A., Spinola-Castro A.M., de Martino Lee M.L., Calixto A.R., Geloneze B., Lazaretti-Castro M., Guerra-Junior G. Visfatin is a positive predictor of bone mineral density in young survivors of acute lymphocytic leukemia. *J Bone Miner Metab*. 2017 Jan;35(1):73-82. doi: 10.1007/s00774-015-0728-5
198. Skivington A., Kovac M., Zakirova E., Rizvanov A.A., Rutland C.S. Investigation into Whether Proximal Suspensory Desmitis of the Hindlimb Could Predispose Horses to Sacroiliac Disease. *Equine Science*, 2020, May, 723 doi: 10.5772/intechopen.92353

199. Souza M.V., van Weeren P.R., van Schie H.T., van de Lest C.H. Regional differences in biochemical, biomechanical and histomorphological characteristics of the equine suspensory ligament. *Equine Vet J.* 2010 Oct;42(7):611-20. doi: 10.1111/j.2042-3306.2010.0089.x
200. Spezia M., Macchi M., Elli S., Schiaffini G., Chisari E. The role of adipokines in tendinopathy: a systematic review. *Orthopaedic Proceedings* 2021;103-B:SUPP\_4, 44-44. doi: 10.1302/1358-992X.2021.4.044
201. Spurlock G.H., Spurlock S.L., Parker G.A., Ultrasonographic, gross and histologic evaluation of a tendonitis disease model in the horse. *Vet Radiol.*, 1989, 30:184–8. doi: 10.1111/j.1740-8261.1989.tb00773.x28.
202. Steppan C.M., Brown E.J., Wright C.M., Bhat S., Banerjee R.R., Dai C.Y., Enders G.H., Silberg D.G., Wen X., Wu G.D., Lazar M.A. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jan 16;98(2):502-6. doi: 10.1073/pnas.98.2.502
203. Steppan C.M., Lazar M.A. The current biology of resistin. *J Intern Med.* 2004 Apr;255(4):439-47. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01306.x
204. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul.* 2010 Jan;44(1):25-36. doi: 10.4149/endo\_2010\_01\_25
205. Straczkowski M., Dzienis-Straczkowska S., Stępień A., Kowalska I., Szelachowska M., Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4602-6. doi: 10.1210/jc.2002-020135
206. Strunk R., Vernon K., Blob R., Bridges W., Skewes P. Effects of Rider Experience Level on Horse Kinematics and Behavior. *J Equine Vet Sci.* 2018 Sep;68:68-72. doi: 10.1016/j.jevs.2018.05.209
207. Sui Y., Lee J.H., DiMicco M.A., Vanderploeg E.J., Blake S.M., Hung H.H., Plaas A.H., James I.E., Song X.Y., Lark M.W., Grodzinsky A.J. Mechanical injury potentiates proteoglycan catabolism induced by interleukin-6 with soluble interleukin-6 receptor and tumor necrosis factor alpha in immature bovine and adult human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct;60(10):2985-96. doi: 10.1002/art.24857
208. Sweeney G., Keen J., Somwar R., Konrad D., Garg R., Klip A. High leptin levels acutely inhibit insulin-stimulated glucose uptake without affecting glucose transporter 4 translocation in 16 rat skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 2001 Nov;142(11):4806-12. doi: 10.1210/endo.142.11.8496

209. Takashima S., Nishii N., Kobatake Y., Kiyosue M., Kimura S., Kitagawa H. Concentrations of leptin, adiponectin, and resistin in the serum of obese cats during weight loss. *J Vet Med Sci.* 2019 Sep 18;81(9):1294-1300. doi: 10.1292/jvms.19-0091
210. Tanabe Y., Chino K., Ohnishi T., Ozawa H., Sagayama H., Maeda S., Takahashi H. Effects of oral curcumin ingested before or after eccentric exercise on markers of muscle damage and inflammation. *Scand J Med Sci Sports.* 2019 Apr;29(4):524-534. doi: 10.1111/sms.13373
211. Tartaglia L.A. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997 Mar 7;272(10):6093-6. doi: 10.1074/jbc.272.10.6093
212. Tempfer H., Traweger A. Tendon Vasculature in Health and Disease. *Front Physiol.* 2015 Nov 18;6:330. doi: 10.3389/fphys.2015.00330
213. Tintut Y., Patel J., Territo M., Saini T., Parhami F., Demer L.L. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation.* 2002 Feb 5;105(5):650-5. doi: 10.1161/hc0502.102969
214. Tripathi D., Kant S., Pandey S., Ehtesham N.Z. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J.* 2020 Aug;287(15):3141-3149. doi: 10.1111/febs.15322
215. Trump M. A retrospective study of the prevalence of injuries to the suspensory ligament, digital flexor tendons and associated structures in a nonracehorse referral-hospital population. University of Zurich, Vetsuisse Faculty 2014. doi: 10.5167/uzh-109107
216. Van Damme J., Rampart M., Conings R., Decock B., Van Osselaer N., Willems J., Billiau A. The neutrophil-activating proteins interleukin 8 and beta-thromboglobulin: in vitro and in vivo comparison of NH<sub>2</sub>-terminally processed forms. *Eur J Immunol.* 1990 Sep;20(9):2113-8. doi: 10.1002/eji.1830200933
217. van den Belt A.J., Dik K.J., Barneveld A. Ultrasonographic evaluation and long-term follow-up of flexor tendonitis/desmitis in the metacarpal/metatarsal region in Dutch warmblood horses and standardbred racehorses. *Vet Q.* 1994 May;16 Suppl 2:S76-80.
218. Van Pelt D.W., Guth L.M., Horowitz J.F. Aerobic exercise elevates markers of angiogenesis and macrophage IL-6 gene expression in the subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese adults. *J Appl Physiol (1985).* 2017 Nov 1;123(5):1150-1159. doi: 10.1152/jappphysiol.00614.2017
219. van Veggel E., Selberg K., van der Velde-Hoogelander B., Bolas N., Vanderperren K., Bergman H.J. Magnetic Resonance Imaging Findings of the Proximal Metacarpal

- Region in Warmblood Horses: 36 Lambs and 26 Control Limbs (2015-2021). *Front Vet Sci.* 2021 Aug 12;8:714423. doi: 10.3389/fvets.2021.714423
220. Verma S., Li S.H., Wang C.H., Fedak P.W., Li R.K., Weisel R.D., Mickle D.A. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003 Aug 12;108(6):736-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000084503.91330.49
221. Wang J.H. Mechanobiology of tendon. *J Biomech.* 2006;39(9):1563-82. doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.05.011
222. Wang M., Wei J., Li H., Ouyang X., Sun X., Tang Y., Chen H., Wang B., Li X. Leptin Upregulates Peripheral CD4+CXCR5+ICOS+ T Cells via Increased IL-6 in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2018 Feb;38(2):86-92. doi: 10.1089/jir.2017.0031
223. Weber M., Locher L., Huber K., Kenéz Á., Rehage J., Tienken R., Meyer U., Dänicke S., Sauerwein H., Mielenz M. Longitudinal changes in adipose tissue of dairy cows from late pregnancy to lactation. Part 1: The adipokines apelin and resistin and their relationship to receptors linked with lipolysis. *J Dairy Sci.* 2016 Feb;99(2):1549-1559. doi: 10.3168/jds.2015-10131
224. Werpy N.M. New perspectives suspensory ligament ultrasound. *Radiology Department University of Florida,* 139-141. <https://www.acvs.org/files/proceedings/2013/data/papers/0140.pdf>
225. Werpy N.M. Magnetic resonance imaging for diagnosis of soft tissue and osseous injuries in the horse. *Clin Tech Equine Pract.* 2004; 3: 389-398. doi: 10.1053/j.ctep.2005.02.017
226. Werpy N.M., Denoix J.M., McIlwraith C.W., Frisbie D.D. Comparison between standard ultrasonography, angle contrast ultrasonography, and magnetic resonance imaging characteristics of the normal equine proximal suspensory ligament. *Vet Radiol Ultrasound.* 2013 Sep-Oct;54(5):536-47. doi: 10.1111/vru.12051
227. Williams M.R., Arnoczky S.P., Pease A.P., Stick J.A. Microvasculature of the suspensory ligament of the forelimb of horses. *Am J Vet Res.* 2013 Dec;74(12):1481-6. doi: 10.2460/ajvr.74.12.1481
228. Witkowska-Piłaszewicz O., Bąska P., Czopowicz M., Żmigrodzka M., Szczepaniak J., Szarska E., Winnicka A., Cywińska A. Changes in Serum Amyloid A (SAA) Concentration in Arabian Endurance Horses During First Training Season. *Animals (Basel).* 2019 Jun 8;9(6):330. doi: 10.3390/ani9060330

229. Won J.C., Park C.Y., Lee W.Y., Lee E.S., Oh S.W., Park S.W. Association of plasma levels of resistin with subcutaneous fat mass and markers of inflammation but not with metabolic determinants or insulin resistance. *J Korean Med Sci.* 2009 Aug;24(4):695-700. doi: 10.3346/jkms.2009.24.4.695
230. Xibillé-Friedmann D.X., Ortiz-Panozo E., Bustos Rivera-Bahena C., Sandoval-Ríos M., Hernández-Góngora S.E., Dominguez-Hernandez L., Montiel-Hernández J.L. Leptin and adiponectin as predictors of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4):471-7
231. Xie C., Chen Q. Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Dec 7;21(12):71. doi: 10.1007/s11926-019-0868-z
232. Yang Y., Xiao M., Mao Y., Li H., Zhao S., Gu Y., Wang R., Yu J., Zhang X., Irwin D.M., Niu G., Tan H. Resistin and insulin resistance in hepatocytes: resistin disturbs glycogen metabolism at the protein level. *Biomed Pharmacother.* 2009 Jun;63(5):366-74. doi: 10.1016/j.biopha.2008.06.033
233. Ye J., McGuinness O.P. Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism.* 2013;304(5), E466–E477. doi: 10.1152/ajpendo.00266.2012
234. Yu X.Y., Qiao S.B., Guan H.S., Liu S.W., Meng X.M. Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts. *Horm Metab Res.* 2010 Jun;42(7):507-13. doi: 10.1055/s-0030-1249059
235. Zembroń-Łacny A., Krzywański J., Ostapiuk-Karolczuk J., Kasperska A. Cell and molecular mechanisms of regeneration and reorganization of skeletal muscles. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2012 Jan-Feb;14(1):1-11. English, Polish. doi: 10.5604/15093492.976893
236. Zembron-Lacny A., Morawin B., Wawrzyniak-Gramacka E., Gramacki J., Jarmuzek P., Kotlega D., Ziemann E. Multiple Cryotherapy Attenuates Oxi-Inflammatory Response Following Skeletal Muscle Injury. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 27;17(21):7855. doi: 10.3390/ijerph17217855
237. Zhang Y., Chua S. Jr. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol.* 2017 Dec 12;8(1):351-369. doi: 10.1002/cphy.c160041
238. Zhou S., Maleitzke T., Geissler S., Hildebrandt A., Fleckenstein F.N., Niemann M., Fischer H., Perka C., Duda G.N., Winkler T. Source and hub of inflammation: The infrapatellar fat pad and its interactions with articular tissues during knee osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2022 Jul;40(7):1492-1504. doi: 10.1002/jor.25347



**Opinia**  
**KOMISJI BADAŃ NAUKOWYCH**  
**KATEDRY I KLINIKI CHIRURGII ZWIERZĄT**  
**WYDZIAŁU MEDYCYNY WETERYNARYJNEJ**  
**UNIwersYTETU PRZYRODNICZEGO W LUBLINIE**

1. Na posiedzeniu Komisji badań naukowych Katedry i Kliniki Chirurgii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie dnia 07.01.2019, Komisja wyraża zgodę / nie wyraża zgody na prowadzenie badań klinicznych pt.: **Badanie korelacji między chorobami układu mięśniowo - szkieletowego u koni stwierdzonymi podczas badania klinicznego a stężeniami wybranych markerów oraz badaniem przy użyciu kamery termowizyjnej u koni.** Zgodnie z przedstawionymi założeniami.

1. Prof. dr hab. Izabela Polkowska – Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Zwierząt - przewodnicząca



2. Prof. dr hab. Piotr Silmanowicz – członek



3. Prof. dr hab. Ireneusz Balicki – członek



4. Dr. n wet. Adam Brodzki - członek

