

# Morfologicko–funkčná charakteristika periartikulárneho tkaniva po endoprotéze bedrového kĺbu: histologické, cytochemické a elektrónmikroskopické aspekty

## Morphological–functional Characteristic of Periarticular Tissue after Total Hip Arthroplasty–Histological, Cytochemical and Electron Microscopy Aspects

J. PETRUŠKA<sup>1</sup>, D. ĎURČANSKÝ<sup>1</sup>, A. MAKAREVIČ<sup>2</sup>, E. KUBOVIČOVÁ<sup>2</sup>, J. PIVKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UFK – Fakultná nemocnica Nitra, Slovenská republika

<sup>2</sup> Slovenské centrum poľnohospodárskeho výskumu, Nitra, Slovenská republika

### ABSTRACT

#### PURPOSE OF THE STUDY

Analysis of the tissue harvested around the total hip replacement isolated from re-operated patients in order to: (1) characterize complexity of structural processes developing in the region of the total hip replacement and, (2) to define the role and significance of histological structures of this tissue, mainly in relation to implant loosening, from the viewpoint of formal and causal pathogenesis.

#### MATERIAL AND METHODS

Biopsied material isolated from periarticular tissue of re-operated patients (n=19) after THR was analyzed using the methods of light optic, fluorescent (TUNEL), and transmission electron microscopy.

#### RESULTS

Histological analysis revealed fibroproliferative processes and epithelioid granulomatous cell reaction around the implant with the formation of giant multinuclear syncytial (osteoclastlike) structures as a response to foreign bodies. These structures phagocyte fragments of foreign material (polyethylene particles from the implant, cement fragments). All the used methods revealed a range of regressive changes in the layers of foreign microparticles (inside giant multinuclear cells) typical of fibrinoid necrosis in collagen fibres and apoptosis. In certain cases, progressive changes as chondroid and synovial differentiation (metaplasia) were observed.

#### DISCUSSION

Total hip replacement, despite all positive aspects for patients, may cause permanent inflammatory processes in its surrounding. This may result in an extensive fibroproduction of a differently thick layer of connective tissue around the implant. An important factor of loosening of THR is probably osteoclastic resorption in the area of “bone-implant” interface, as a result of the interaction between the inflammatory mechanisms around the implant.

#### CONCLUSION

In the postoperative period, there occur fibroproliferative changes in the periarticular tissue and large population of multinuclear cells. In our view, these cells play a role in the production of wear particles from the implant and microparticles of bone tissues and bone cement. Fibroproliferative process may be considered as an immune response to the implanted foreign material.

**Key words:** hip joint, arthroplasty, granuloma, wear particles, multinuclear cells.

### ÚVOD

Uvoľňovanie mikročastíc z endoprotézy bedrového kĺbu je známym nežiadúcim javom už veľmi dávno. Tri-bologické aspekty tohto fenoménu pritom poukazujú na tri možné mechanizmy, ktoré spôsobujú uvoľnenie mikročastíc endoprotézy: adhézia, abrázia a únava materiálu (14). Uvoľnené mikročastice (polyetylén, cement, kosť, kov) pomenované aj ako oterové materiály sú príčinou

i spúšťacím mechanizmom epitelioidne granulomatóznej a fibroproduktívnej aktivity okolia implantátu. Jej dôsledkom je tvorba rôzne hrubej vrstvy novovytvoreného fib-rózneho materiálu v okolí hlavice, ale aj hraničnej línie cement – kosť (6). Nálezy pozorované u reoperovaných pacientov s uvoľneným implantátom vo viacerých prácach (Engh a kol., 1999; Jolles a kol., 2002; Bonner a kol., 2002; Sosna a kol., 2003) poukázali na kontinuálny produktívny zápalový proces v ložisku implantátu ako

spoločný znak, ktorý bráni pevnému spojeniu implantátu s kosťou s následkom jeho uvoľnenia (1, 2, 7, 14).

Cieľom práce bolo na úrovni svetelnooptickej, transmisnej elektrónovej mikroskopie a metódou Tunel histologicky analyzovať odobraté tkanivo od reoperovaných pacientov z okolia implantátu bedrového kĺbu. Z výsledkov charakterizovať komplex štrukturálnych pochodov, ktoré sa odohrávajú v mieste implantátu umelého kĺbu a z pohľadu formálnej i kauzálnej patogenézy posúdiť úlohu a význam jednotlivých histologických štruktúr tohto tkaniva, najmä z hľadiska uvoľnenia implantátu.

## MATERIÁL A METODIKA

Vzorky tkaniva boli odobraté od reoperovaných pacientov pre aseptické uvoľnenie endoprotézy, v prevažnej miere acetabula. Miestami odberu vzoriek boli tkanivo obklopujúce umelý kĺb, tkanivo medzi uvoľneným acetabulom a cementom, medzi uvoľneným cementom a kostným lôžkom acetabula, medzi uvoľneným femorálnym driekom a uvoľneným cementom a dreňovou kosťou femuru. Pacienti boli k dátumu operácie vo veku 52–84 rokov (v priemere 70). Celkový počet reoperovaných pacientov bol 19, z nich bolo 8 mužov a 11 žien. Priemerný čas od prvej operácie bol 7,5 roka s najkratšou dobou po prvej operácii 3 roky a najdlhšou 15 rokov. Všetci reoperovaní pacienti mali pri prvej operácii aplikované cementované endoprotézy od fy Poldi, resp. od jej pokračovateľa fy Beznoska. Pacienti boli reoperovaní v rokoch 2001–2006 a ich prevažná časť bola prvooperovaná na inom pracovisku.

Materiál určený pre svetelnú mikroskopiu bol fixovaný 8 % neutrálnym formolom a štandardne vyexcidovaný patológom do 5 histologických bločkov. Tkanivá, ktoré obsahovali kostné fragmenty boli vložené do dekalifikáčného roztoku (kyselina mravčia, chlorovodíková, sírová, alebo do roztoku Chelátón III). Z farbiacich metodík bolo použité prehľadné farbenie, hematoxylín a eozín (HE) a špeciálne konvenčné metodiky: PAS reakcia, impregnácia striebrom podľa Gomoryho a Massonov trichróm.

Materiál pre transmisnú elektrónovú mikroskopiu (TEM) bol fixovaný v roztoku obsahujúcom 2,5 % glutaraldehyd a 2,0 % paraformaldehyd v 0,15 % M kako-dylátovom pufri pH 7,2–7,4, postfixovaný v 1 % OsO<sub>4</sub>, odvodený v acetáte a zaliaty do Durcupanu ACM (Fluka). Ultratenké rezy boli po kontrastovaní uranylacetátom a citrátom olova analyzované elektrónovým mikroskopom JEM -100 CX II (Jeol, Japonsko) pri urýchlňovacom napätí 80 kV.

Reakcia TUNEL bola urobená na parafínových 7 µm rezoch z materiálu fixovaného v 4% neutrálnom formaldehyde použitím komerčnej súpravy (MEBSTAIN Apoptosis Detection Kit, Immunotech, Marceille, Francúzsko). Inkubácia s TUNEL- reagentom (TdT pufor, FITC-dUTP a TdT) prebiehala počas 1 hodiny pri teplote 37 °C vo vlhkej atmosfére. Následne boli rezy prekryté montovacím médiom Vectashield (Vector Laboratories, Inc., USA) a prekryté krycím sklíčkom. Takto pripravené vzorky sme vyhodnocovali pomocou epifluorescenč-

ného inverzného mikroskopu (Leica) s digitálnou kamerou DFC-480.

## VÝSLEDKY

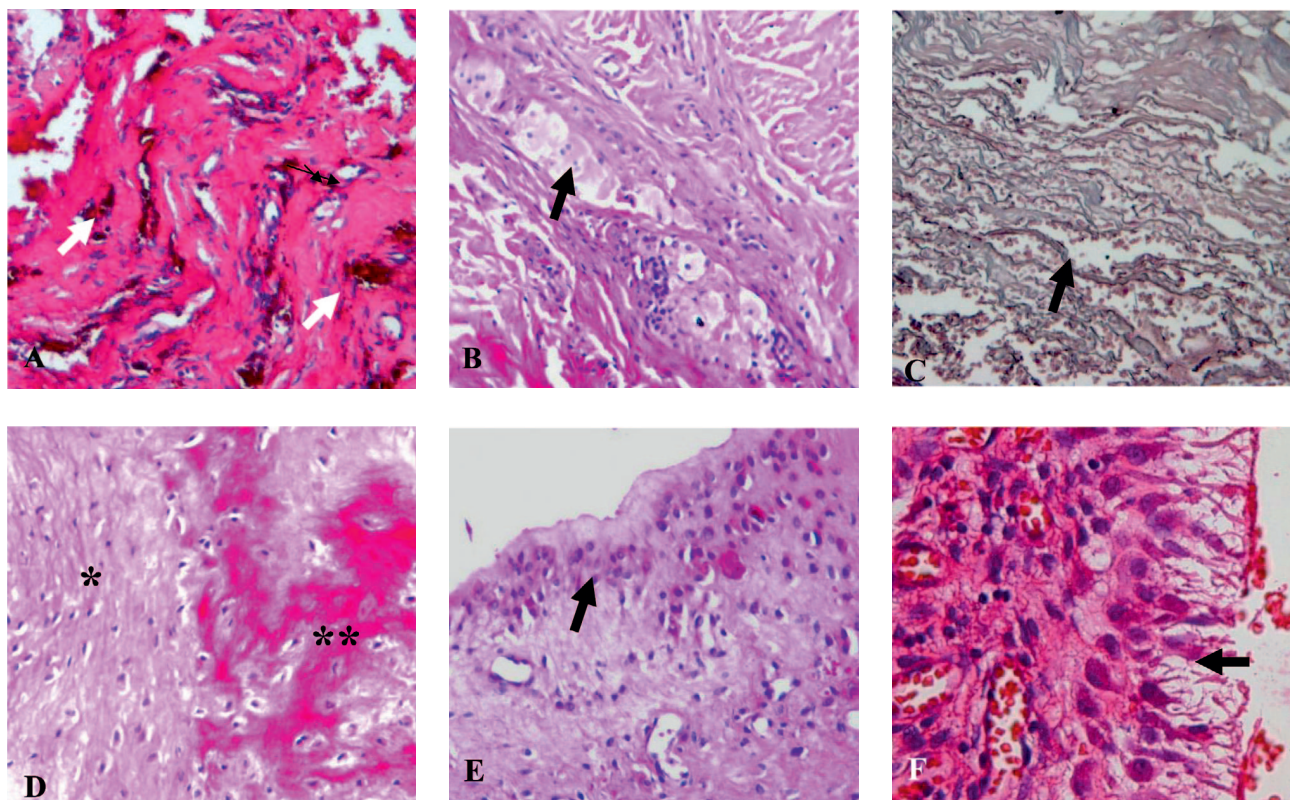
Histologický obraz vo svetelnej mikroskopii mal niekoľko spoločných morfológických črt. Základným štrukturálnym znakom pre všetky prípady je fibroproduktívny proces v okolí implantátu vo forme rôzne denzného kolagénového väziva s nepravidelným fascikulárnym usporiadaním. V niektorých excíziách sme zachytili i ložiská rôzne matúrneho nešpecifického granulačného tkaniva. Druhou konštantnou histologickou črtou je prítomnosť epiteloidne granulomatóznej zápalovej reakcie s tvorbou obrovských mnohojadrových syncytiálnych elementov typu na cudzie telesá. Konštantnou súčasťou mnohojadrových buniek bol fagocytovaný cudzorodý materiál z polyetylénových oterových mikrofragmentov a po ofarbení HE čiernastý cudzorodý materiál z cementu (obr. 1 A). Časť mikrofragmentov cudzorodého materiálu bola uložená voľne. V niektorých prípadoch boli súčasťou histologického obrazu i mikrofragmenty rôzne regresívne zmenenej kosti, voľne uložené medzi väzkami kolagénu. Prítomné boli i rôzne staré krvácania i depozity hemosiderínu. Histiocytárne elementy granulómov mali i charakter penových buniek (obr. 1 B). Novo vytvorený kolagén v časti vykazoval spektrum regresívnych zmien v zmysle hyalinizácie a fibrinoidnej dystrofie s demaskovaním retikulínových vlákien (obr. 1 C). V jednom prípade boli pozorované i známky chondroidnej (obr. 1 D), resp. synoviálnej (obr. 1 E) diferenciacie (metaplázie). Z bunkovej populácie sú v granulóme početne zastúpené fibrocyty a ich aktivované formy – fibroblasty. Z ďalších celulárnych elementov boli v granulóme v závislosti od jeho vyzretia zastúpené aj lymfocyty a plazmatické bunky (obr. 1 F).

Polyetylénové fragmenty pochádzajúce z oteru dosahovali v granulóme veľkosť od 25 µm do viac ako 800 µm (tabuľka 1) a znázorňovali sa ako bezfarebné, svetlé útvary (obr. 2 A, B). Niektoré častice sú fagocytované veľkými, mnohojadrovými bunkami typu osteoklastov s PAS-pozitívnym materiálom (obr. 2 A, B). Väčšie častice pevne uzavreté väzivom obklopuje tenký lem cytoplazmy obrovských mnohojadrových buniek.

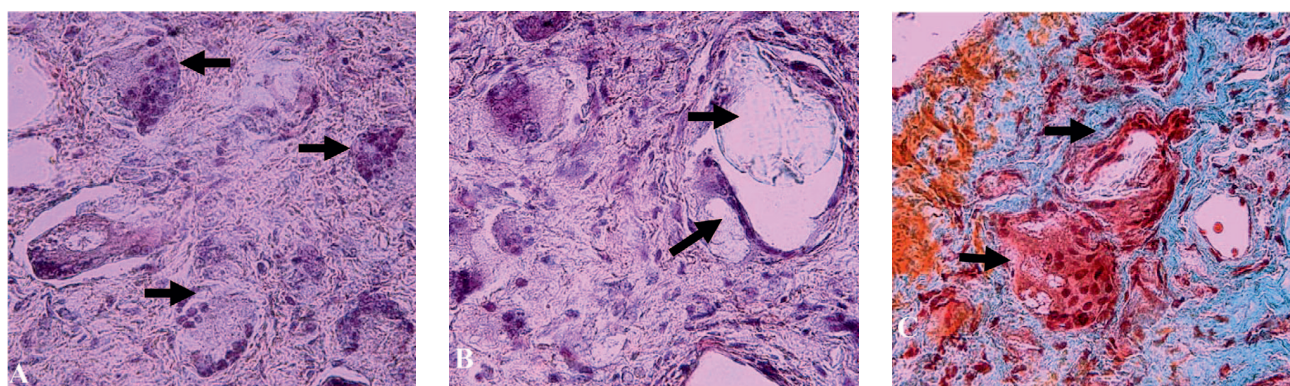
Tab. 1. Veľkosť oterových častíc polyetylénu v granulóme endoprotézy

Rozmer, µm intervaly	Počet častíc n	Zastúpenie %
0–50	5	6,1
51–100	28	34,1
101–200	30	36,58
201–300	9	10,98
301–400	5	6,1
401–500	1	1,22
501–600	0	0
601–700	1	1,22
701–800	0	0
801–900	3	3,66

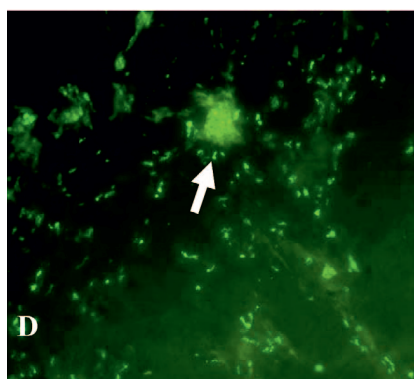




Obr. 1. Histológia periartikulárneho tkaniva – granulómu. A – pohľad na depozitá poprašku horného cementu (šípky) s obrovskou bunkovou reakciou (H. E. x 200). B – zhluky penových histiocytov (šípka), (H.E. x 200). C – demaskovanie retikulínových vlákien (šípka), (impregnácia Gomory x 400). D – chondroidná diferenciácia (hviezdička) s ložiskami fibrinoidnej dystrofie kolagénu (dve hviezdičky), (H.E. x 200). E – synoviálna diferenciácia (šípka), (H. E. x 400). F – zóna aktivovaných fibroblastov (šípka), (H. E. x 400).

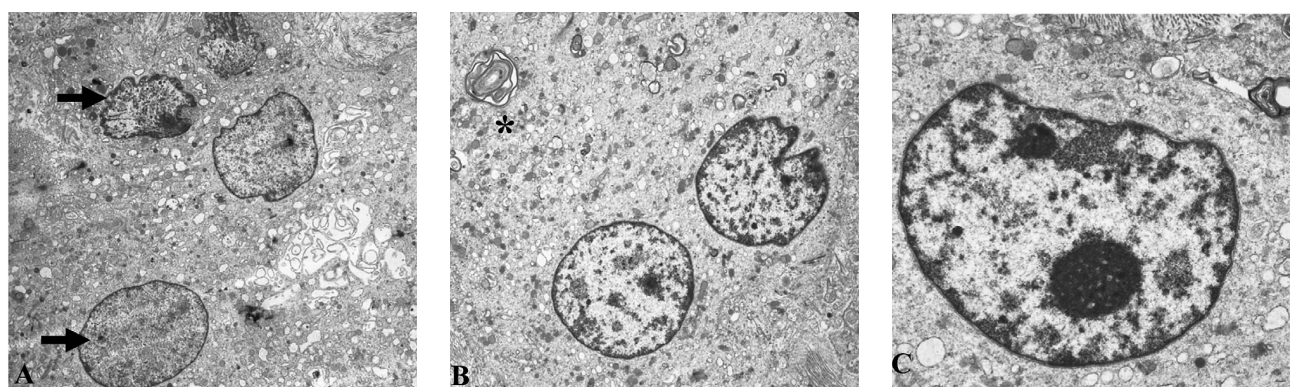


Obr. 2. Histológia periartikulárneho tkaniva – granulómu. A – pohľad na mnohohajdrové bunky (šípky). B – pohľad na oterové častice obkolesené výbežkami mnohohajdrových buniek (šípky). A, B – PAS reakcia (x 400). C – pohľad na mnohohajdrové bunky obkolesujúce oterové častice (šípka); kolagénové vlákna bez zmien (modrá farba), oblasti poškodeného kolagénu (oranžová farba), Masson trichrome staining (x 400). D – TUNEL pozitívne bunky; mnohohajdrové bunky postihnuté apoptózou (šípka), TUNEL reakcia (x 200).

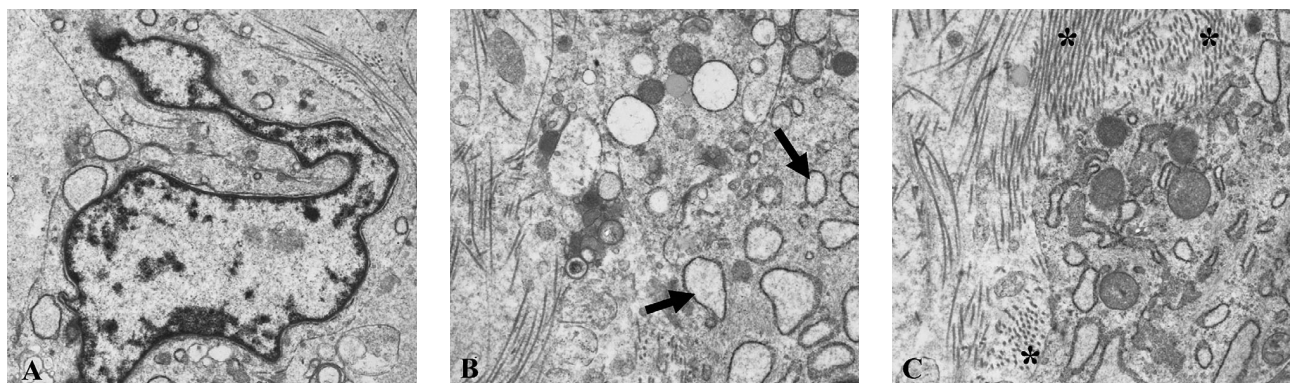
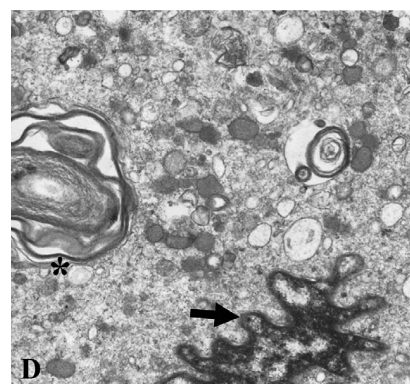


Rôzne silné vrstvy zväzkov kolagénových fibríl sú prestúpené pomerne hustou sieťou kapilár s kongesciou, pričom i vo farbení trichrómom podľa Massona nachádzame spektrum regresívnych zmien (obr. 2 C).

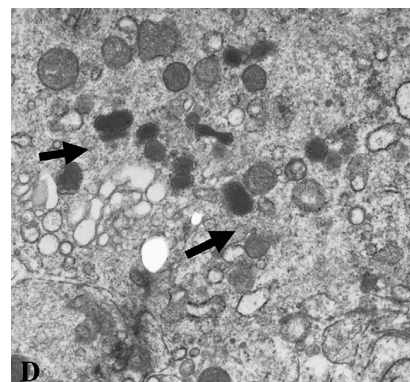




Obr. 3. Elektronogramy mnohojadrových buniek granulómu. A – jadrá mnohojadrových buniek granulómu rôznej veľkosti, tvaru a funkčnosti (šípky), (x 2500). B – dve jadrá veľkých mnohojadrových buniek granulómu s myelinovou štruktúrou (hviezdička), (x 3500). C – jadro mnohojadrovej bunky s dobre vyvinutým retikulárnym jadriekom, (x 7500). D – degenerované jadro (šípka) mnohojadrovej bunky s myelinovými lamelami v cytoplazme (hviezdička), (x 10 500).



Obr. 4. Elektronogramy fibroblastov granulómu. A – jadro fibroblastu s preliačením dovnútra s dobre vyvinutým granulovaným endoplazmatickým retikulom (x 7 500). B – početné cisterny endoplazmatického retikula s elektrónenzným materiálom (šípky), (x 10 500). C – okraj cytoplazmy fobroblastu v kontakte so zväzkami kolagénových vlákien (hviezdička), (x 10 500). D – výskyt lyzozómov v blízkosti vezikúl Golgiho aparátu v cytoplazme fibroblastu (šípky), (x 10 500).



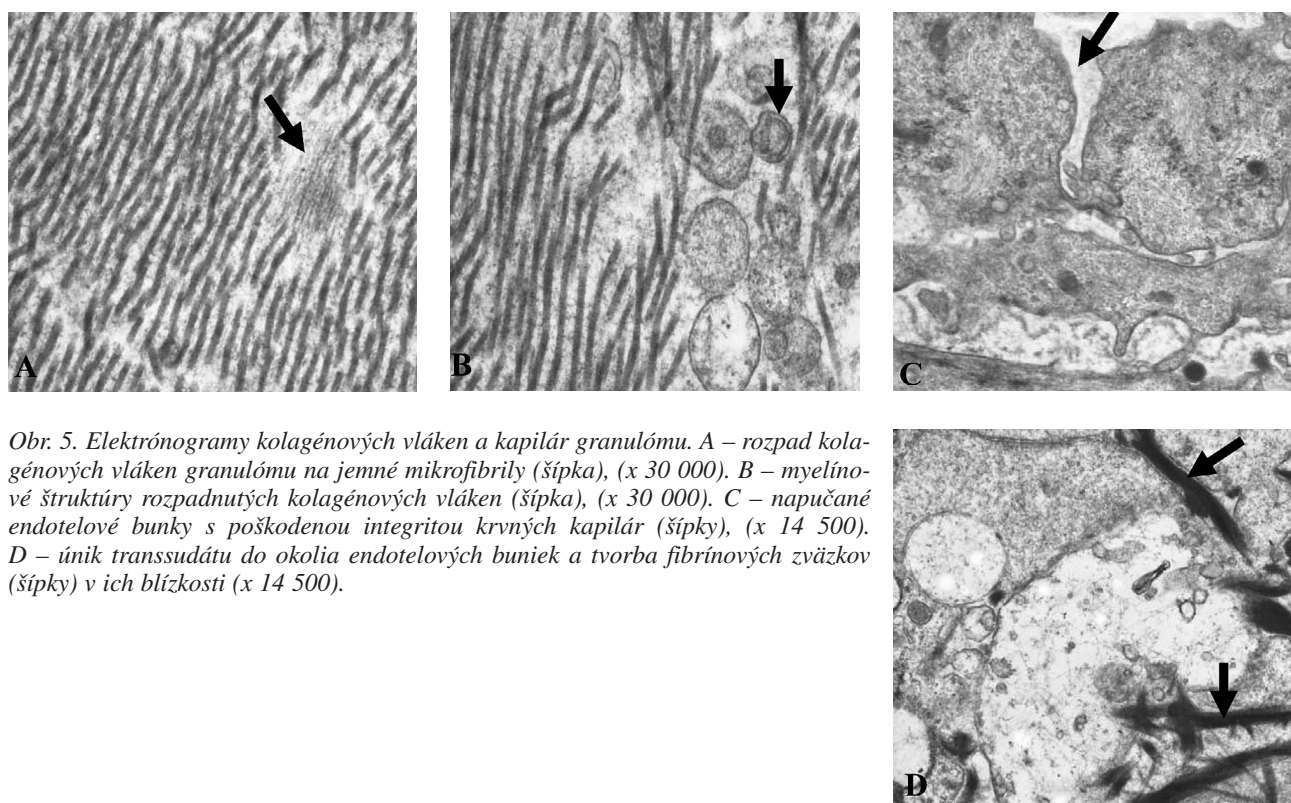
### Analýza granulómu po ofarbení TUNEL-reagentom

Veľké mnohojadrové bunky sú postihnuté procesom apoptózy a následnej degenerácie (zelená fluorescencia – TUNEL). Apoptóze často podliehajú veľké mnohojadrové bunky granulómu (obr. 2 D). Minimálne postihnuté sú bunky fibrocytov a fibroblastov s tenkými predĺženými jadrami a endotel kapilár.

Proces bunkovej smrti výrazne postihuje všetky typy buniek z okrajových zón granulómu, hlavne však staršie, mnohojadrové bunky. Sporadický výskyt postihnu-

tých buniek charakterizuje počiatočné štádiá bunkovej smrti. Treba však rozlišovať nešpecifickú reakciu (zelená fluorescencia pozadia), keď TUNEL reaguje hlavne s väčšími časticami polyetylénu z endoproteízy.





Obr. 5. Elektronogramy kolagénových vlákien a kapilár granulómu. A – rozpad kolagénových vlákien granulómu na jemné mikrofibrily (šípka), (x 30 000). B – myelínové štruktúry rozpadnutých kolagénových vlákien (šípka), (x 30 000). C – napučené endotelové bunky s poškodenou integritou krvných kapilár (šípky), (x 14 500). D – únik transsudátu do okolia endotelových buniek a tvorba fibrínových zväzkov (šípky) v ich blízkosti (x 14 500).

### Elektrónovomikroskopická analýza granulómu

Veľké mnohoadrové bunky (obr. 3 A) obsahujú v cytoplazme početné oválne mitochondrie, vaky granulovaného endoplazmatického retikula, lyzozómy a rôzne veľké myelínové špirálovité lamely (obr. 3 B, D). Euchromatické jadrá majú oválny tvar a prítomné jadierka sú retikulárnej formy (obr. 3 C). Mnohé jadrá majú početné invaginácie a znaky degenerácie (obr. 3 D).

Jadrá fibroblastov majú oválny tvar, často s preliačením dovnútra (obr. 4 A). Chromatín v jadre je rozdelený rovnomerne. Fibroblasty obsahujú väčšie množstvo cytoplazmy s dobre vyvinutým granulovaným endoplazmatickým retikulom, mitochondriami, Golgiho komplexom, lyzozómami a tukovými kvapôčkami. Početné vaky endoplazmatického retikula sú rozšírené a obsahujú elektrónodenzný materiál. Výbežky fibroblastov sa prikladajú ku kolagénovým vláknam (obr. 4 B, C). V cytoplazme fibroblastov sa vyskytujú prúžkované kolagénové fibrily a početné tmavé telieska – lyzozómy v oblasti rozvinutého Golgiho aparátu (obr. 4 D).

Kolagénové vlákna granulómu často podliehajú ložiskovej fibrolýze, prejavujúcej sa rozpadom elementárnych fibril a paralelného usporiadania kolagénových vlákien (obr. 5 A). Malé ložiská dezintegrovaných vlákien sa postupne zväčšujú, a dochádza k tvorbe myelínových štruktúr (obr. 5 B). V krvných kapilárach sme zistili tesný kontakt trombocytov s červenými krvinkami. Endotelové bunky krvných kapilár sú často napučené a majú porušenú integritu (obr. 5 C), v dôsledku

čoho dochádza k nekontrolovanému úniku transsudátu do ich okolia a tvorbe zhlukov fibrínových vlákien v ich blízkosti (obr. 5 D).

### DISKUSIA

Jedným z ústredných problémov aplikácie endoprotézy bedrového kĺbu je opotrebovanie implantátu. Gradácia tohto procesu je individuálna u každého pacienta a závisí od vzájomného vplyvu vonkajších a vnútorných faktorov, ako sú výber protézy, aktuálny stav kvality kosti, najmä vo vzťahu ku osteoporóze (3, 9). Dôležitá je i kvalita osteointegrácie protézy, a v neposlednom rade aj ekzaktnosť urobeného operačného výkonu. Pri uvoľnení protézy operátor môže hodnotiť už len konečné štádium komplikácie a rovnako toto štádium hodnotí i rutinné biopsické vyšetrenie. Je teda logické, že v období medzi implantáciou a uvoľnením umelého kĺbu sa odohráva sled veľmi dynamických morfológických pochodov, spúšťanie ktorých vyvoláva viacero príčin.

Prvá a pravdepodobne najhlavnejšia príčina je samotná implantovaná endoprotéza. Implantát akéhokoľvek zloženia je organizmom vnímaný ako cudzia hmota, ktorá iniciuje komplex reparatívnych pochodov jeho vhojovania. V kontexte s literárnymi údajmi, aj v našich pozorovaniach sme vo všetkých prípadoch nachádzali v tkanive z okolia hlavice protézy rôzne objemný spojovací materiál, prevažne v štádiu už rôzne vyzretého a denzného kolagénového väziva. Z pohľadu formálnej patogenézy toto väzivo vzniklo ako produkt iritácie periprotetického tkaniva. Jeho produkcia ide cez všeobecne známe zákonitosti proliferatívnej fázy zápalu, to

znamená tvorbou granulačného tkaniva s postupným procesom jeho vyzrievania. Účel týchto pochodov je jednoznačný – opúzdrenie cudzieho materiálu často až do podoby akéhosi novovytvoreného pseodopúzdra v okolí protézy (17). Jeho prítomnosť môže mať v určitej časovej fáze i pozitívny vplyv v zmysle fixácie endoprotézy. Naše výsledky elektrónovej i svetelnej mikroskopie potvrdili, že novovytvorený kolagén podlieha všetkým zákonitostiam regresívnych zmien, ako je zvrátenie s deformačnými účinkami, hyalínna a fibrinoidná dystrofia ako aj dystrofická kalcifikácia.

Veľmi pozoruhodným a zatiaľ v literatúre nepopísaným morfológickým nálezom je chondroidná a synoviálna diferenciácia u jedného pacienta. Tento jav považujeme skôr za progresívny dej a jeho morfológicko-funkčný význam zatiaľ nie je jasný.

Ďalším zdrojom fibroprodukcie je nepochybne i proces organizácie fibrínu, ktorý sa dostal do extravazálneho priestoru. V mimocievnom prostredí je totiž fibrín vnímaný ako cudzorodý materiál, ktorý môže byť organizovaný fibroblastami na kolagén. Tieto pozorovania sme potvrdili aj elektrónmikroskopickými vyšetreniami.

Druhým nemenej závažným konštantným histologickým nálezom je masívna, nešpecifická epiteloide-granulomatózna reakcia s tvorbou obrovských mnohojadrových syncytiálnych elementov na cudzie telesá. Tak ako samotný korpus implantátu, aj uvoľňované mikročastice, ako oterový materiál z endoprotézy, sú organizmom rovnako vnímané ako cudzorodý materiál. Mechanizmus ich vhojovania sa však deje fagocytózou, jednak histiocytmi, predominantne však inkorporáciou mnohojadrovými obrovskými bunkami. Proces vhojovania sa môže udiť i opúzdrením fibroprodukcii, najmä však väčšieho oterového materiálu. V mnohých prípadoch vytvárajú obrovské bunky v okolí cudzordého materiálu až akúsi pseudoblanu. Nález voľných mikročastíc cudzordého materiálu (polyetylénu, ale aj cementu) medzi snopcami kolagénových vlákien však môže svedčiť i o rozpade obrovských buniek s obnažením a uvoľnením pôvodne fagocytovaného materiálu. Uvažujeme o efekte chemického poškodenia obrovskej bunky samotnou mikročasticou, do úvahy prichádzajú i vaskulárne príčiny, ako to ukazuje elektrónová mikroskopia.

Nami zistené poškodené krvné kapiláry pravdepodobne spôsobujú ischémiu granulómu, tak ako to zistili Sosna a kol. a Gallo a kol. (4, 5) v dôsledku čoho dochádza k nekróze. Metódou TUNEL sme však zistili, že smrť buniek môže nastať aj formou apoptózy. Tento geneticky kontrolovaný program odumierania buniek, popísaný Schwartzmanom a Cidrowskim (13) sa odohráva v kostnom tkanive aj v chrupavke pri osteoartrózach, čo bolo dokázané rôznymi autormi (8, 10, 12).

Biologické aspekty fagocytózy i tvorby obrovských buniek z cudzích telies sú všeobecne známe. Podobne ako v ktoromkoľvek zápalovom ložisku, aj v tkanivách obklopujúcich implantát bedrového kĺbu bol identifikovaný celý rad cytokínov: macrophagecolony stimu-

lating factor (M-CSF), transformujúce rastové faktory (TGF- $\beta$ ), interleukíny (IL-1, IL-6), prostaglandíny (E2), metalloproteíny a iné. Ich úloha v modulácii funkcie imunitného systému v procese rastu, diferenciácie, remodelácie mezenchýmového tkaniva je vo vzťahu k uvoľneniu kĺbovej protézy detailne podaná v práci Sosny a kol. (14) a Galla a kol. (5). Z výsledkov tejto práce sa predpokladá, že jednu z najaktívnejších úloh v procese uvoľnenia kĺbovej protézy zohráva M-CSF (15). Tento cytokín sa podieľa jednak na diferenciácii osteoklastov zo svojich prekursorov a súčasne tiež akceleruje osteoklastickú kostnú rezorbciu v mieste uvoľnenia, ale aj v pevne fixovanej protéze. Všetky aspekty tohto zložitého mechanizmu však nie sú detailne známe a sú predmetom intenzívneho výskumu.

## ZÁVER

Implantovaná endoprotéza bedrového kĺbu je napriek všetkým pozitívam pre pacienta príčinou permanentných zápalových pochodov v jej okolí. Výsledkom je masívna fibroprodukcii rôzne hrubej vrstvy spojovacieho materiálu v okolí implantátu. Uvoľnenie oterových mikročastíc z endoprotézy do okolia (polyetylén, cement, kosť, kov) vedie na jednej strane k mechanizmu opotrebovania kĺbu a na druhej strane k tvorbe epiteloide-granulomatózne zápalovej reakcie s množinou populáciou mnohojadrových buniek s cieľom ich vhojovania opúzdrením. K uvoľneniu endoprotézy vedie pravdepodobne viacero príčin; mechanické opotrebovanie oterom; do úvahy prichádza i zmena v chemickom zložení spojovacích cementových materiálov, ktorá môže viesť k oslabeniu. Rozhodujúci faktor uvoľnenia endoprotézy je najpravdepodobnejšie osteoklastická rezorbcia v hraničnej zóne kosť – implantát, ako produkt interakcie zápalových mechanizmov v okolí implantátu.

V globálnom pohľade na problematiku uvoľnenia endoprotézy je možné predpokladať predovšetkým mechanizmy imunitnej reakcie organizmu voči samotnej endoprotéze ako cudziemu telesu.

## Literatúra

1. BONNER, K. F., DELANOISE, R. E., HARBACH, G.: Cementation of Polyethylene Liner Into a Metal Shell: Factors Related to Mechanical Stability. *J. Bone Jt Surg.*, 84-A: 1587–1593, 2002.
2. ENGH, C. A. jr., SYCHTERT, C., ENGH, C. A. Sr.: Factors Affecting Femoral Bone Remodeling After Cementless Total Hip Arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 14:637–644, 1999.
3. FOUSEK, J., INDRÁKOVÁ, P.: Totální endoprotéza kyčelního kloubu u postdysplastické koxartrózy. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 74: 47–54, 2007.
4. GALLO, J., HAVRÁNEK, V., ZAPLETALOVÁ, J., MANDÁT, D.: Měření otěru polyetylenových jamek TEP kyčelního kloubu univerzálním měřicím mikroskopem. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 73:28–33, 2006.

5. GALLO, J., MRÁZEK, F., PETŘEK, M.: Podíl imunogenetických faktorů na vzniku a rozvoji periprotetické osteolýzy. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 74:247–252, 2007.
6. GOLDRING, S. R., JASTY, M., ROELKE, M. S.: Formation of Synovial-Like Membrane of the Bone-Cement Interface. *Arthr. and Rheum.*, 29: 836–842, 1986.
7. JOLLES, B. M., ZANGGER, P., LEYVRAZ, P. F.: Factors Pre-disposing to Dislocation After Priprimary Total Hip Arthroplasty And Univariate Analysis. *J. Arthroplasty*, 17:282–188, 2002.
8. KOURI, J. B., KARIN ABBUD-LOZOYA: Criteria for TUNEL Labeling in Determining Apoptosis in Human Osteoarthritis Cartilage: Comment on the Article by Aigner et. al. *Arthr. and Rheum.*, 46: 2260–2261, 2002.
9. KOVANDA, M., HAVLÍČEK, V., HUDEC, J.: Předčasné aseptické uvolnění dřívku CF 30. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 74:59–64, 2007.
10. PÉREZ, E.H., LUNA, J.M., ROJAS, J.M., KOURI, J. B.: Chondroptosis: An Immunohistochemical Study of Apoptosis and Golgi Complex from Human Osteoarthritic Cartilage. *Apoptosis*, 10: 1105–1110, 2005.
11. POKORNÝ, D., ŠLOUF, M., HORÁK, Z., JAHODA, D., ENTLICHER, G., EKLOVÁ, S., SOSNA, A.: Metodika sledování distribuce otěrových částic UHMWPE v okolních tkáních u TEP kyčelního kloubu. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 73:243–250, 2006.
12. ROACH, H. I., AIGNER, T., KOURI, J. B.: Chondroptosis: A Variant of Apoptotic Cell Death in Chondrocytes. *Apoptosis*, 9: 265–278, 2005.
13. SCHWARTZMAN, R. A., CIDLOWSKI, J. A.: Apoptosis: the Biochemistry and Molecular Biology of Programmed Cell Death. *Endocr. Rev.*, 14:133–151, 1993.
14. SOSNA, A., RADONSKÝ, T., POKORNÝ, D., VEIGL, D., HORÁK, Z., JAHODA, D.: Polyetylenová choroba. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 70:6–16, 2003.
15. TAKEI, I., TAKAOI, M., IDA, H., OGHNO, T., SANTAVIRTA, S., KONTTNENN, Y.T.: High Macrophage-Colony Stimulating Factor Levels in Synovial Fluid of Loose Artificial Hip Joints. *J. Rheumatol.*, 27:894–899, 2000.
16. WILLERT, H. G., SEMLITSCH, M.: Reactions of the Articular Capsule to Wear Products of Artificial Joint Prosthesis. *J. Biomed. Mater. Res.*, 11:157–164, 1977.
17. ZAVIACÍČ, M., ADAMICOVÁ, K., BABAL, P. a kol.: Kompendium patológie I. Všeobecná patológia a onkológia. 3. prepracované vydanie Universita Komenského 2002, 372 s.

Kontaktná adresa:  
Dr. Alexander Makarevič, DrSc.,  
Slovenské centrum poľnohospodárskeho výskumu,  
Hlohovská 2,  
949 92 Nitra  
Slovakia  
E-mail: makarevic@scpv.sk

Práce byla přijata 12. 8. 2008.