

# Регенерация костной ткани

Выполнил: Капанадзе Георгий Георгиевич

# Основные функции:

- 1. Опорно-механическая
- 2. Защитная
- 3. Гемопоэтическая функция
- 4. Депонирующая функция

# Определение

- Регенерация – способность живых организмов восстанавливать поврежденные ткани, а иногда и поврежденные органы.

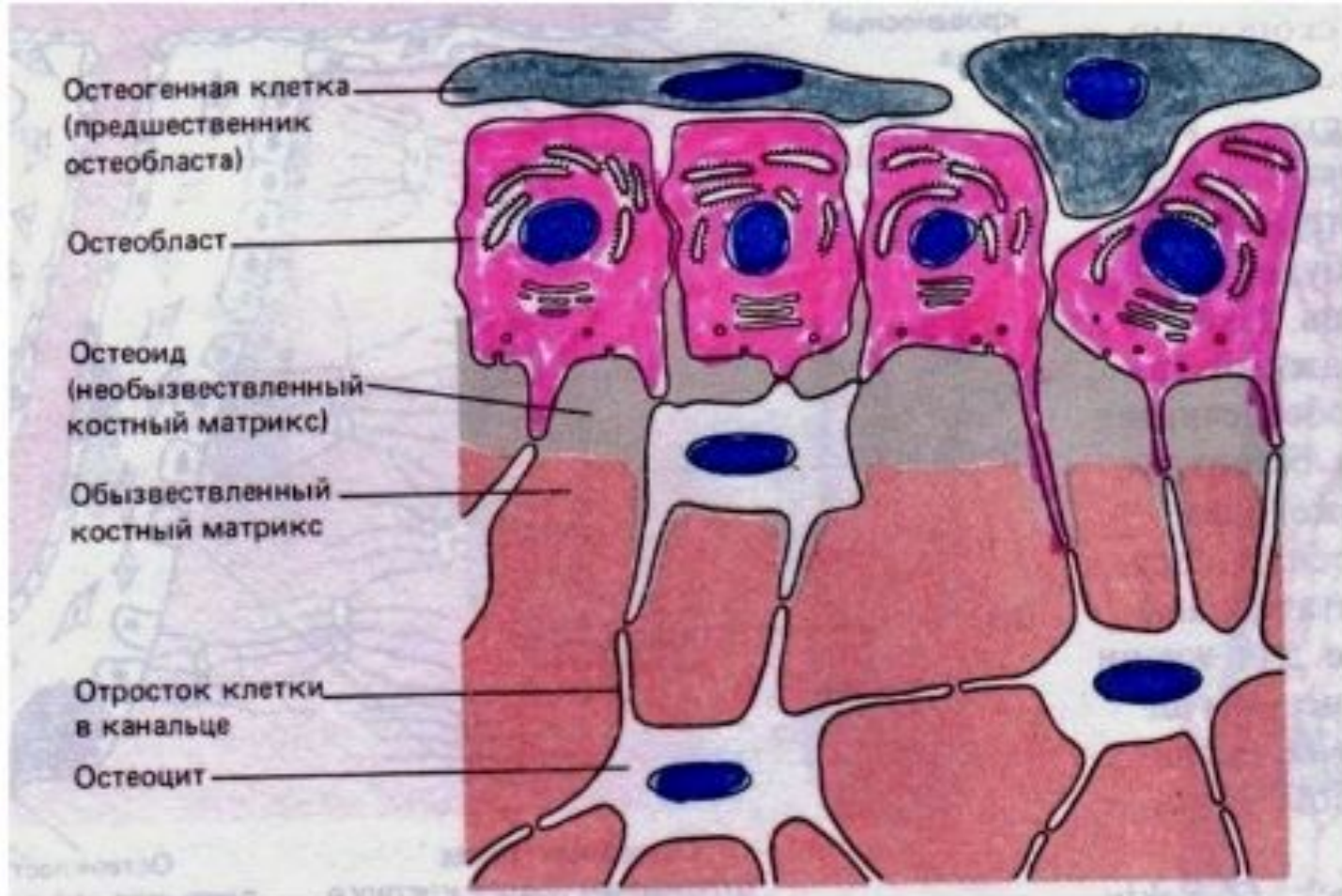
# Виды

- Физиологическая регенерация – регенерация в процессе нормальной жизнедеятельности организма, обычно не связанная с повреждением или утратой части органа.
- Репаративная регенерация – регенерация происходящая в случаях повреждения или утраты какого либо органа или части организма.

# Bone Composition

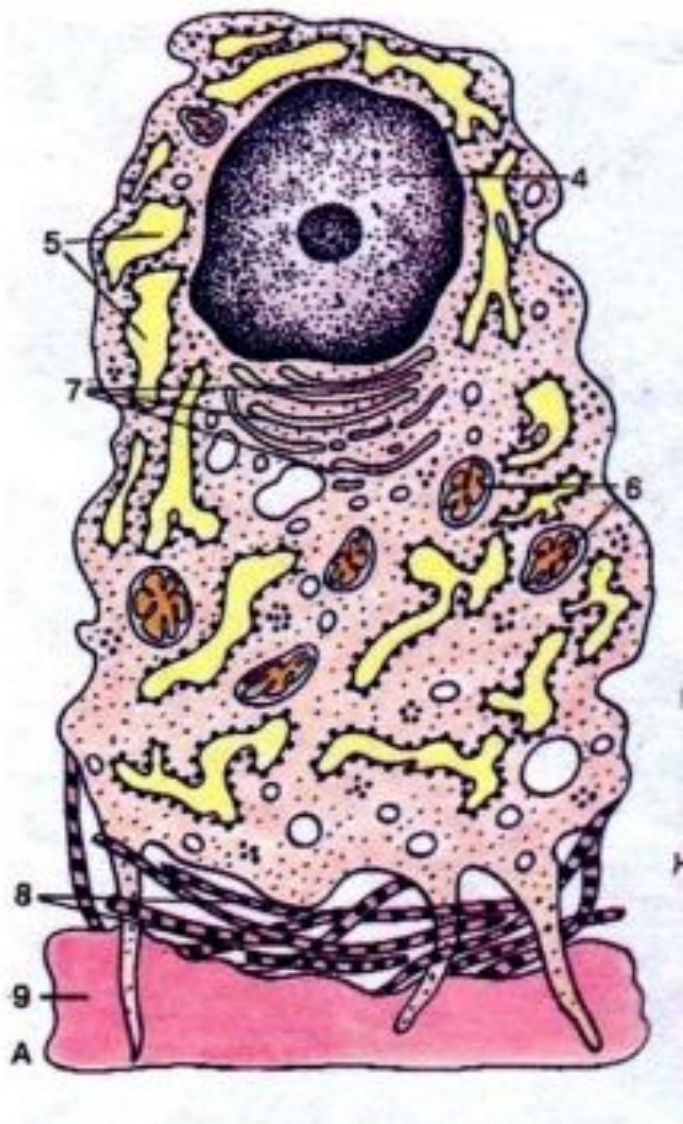
- Extracellular Matrix
  - Organic (35%)
    - Collagen (type I) 90%
    - Osteocalcin, osteonectin, proteoglycans, glycosaminoglycans, lipids (ground substance)
  - Inorganic (65%)
    - Primarily hydroxyapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$
- Cells
  - Osteocytes
  - Osteoblasts
  - Osteoclasts

# Остеогенные клетки



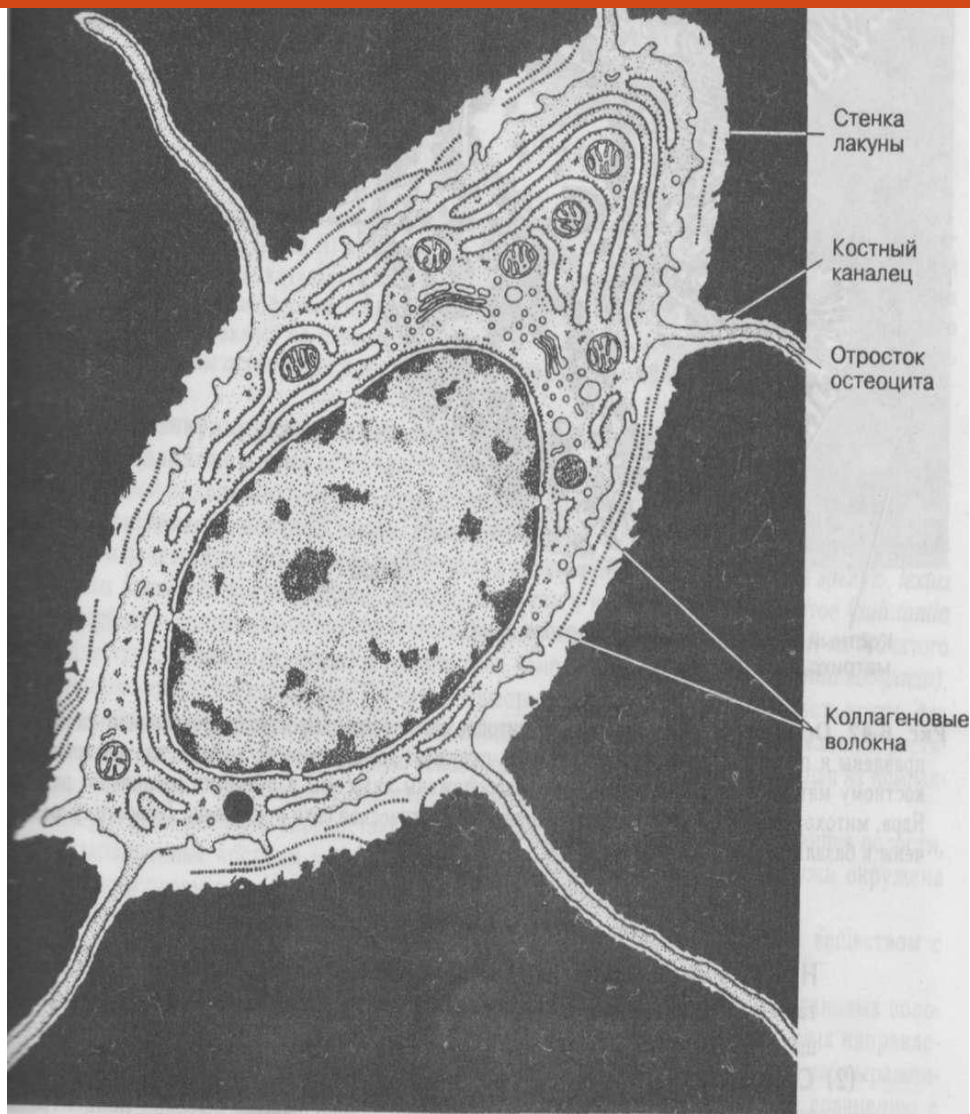
- Остеогенный дифферон: остеогенная клетка – остеобласт – преостеоцит – остеоцит.

# Остеобласт



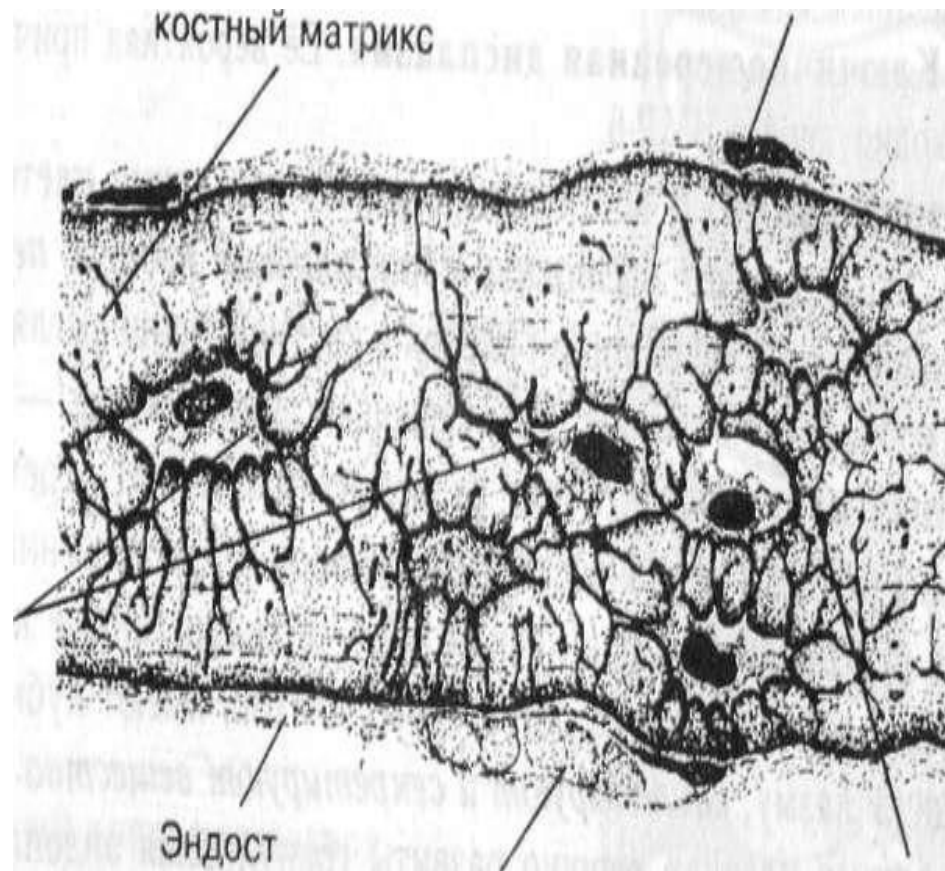
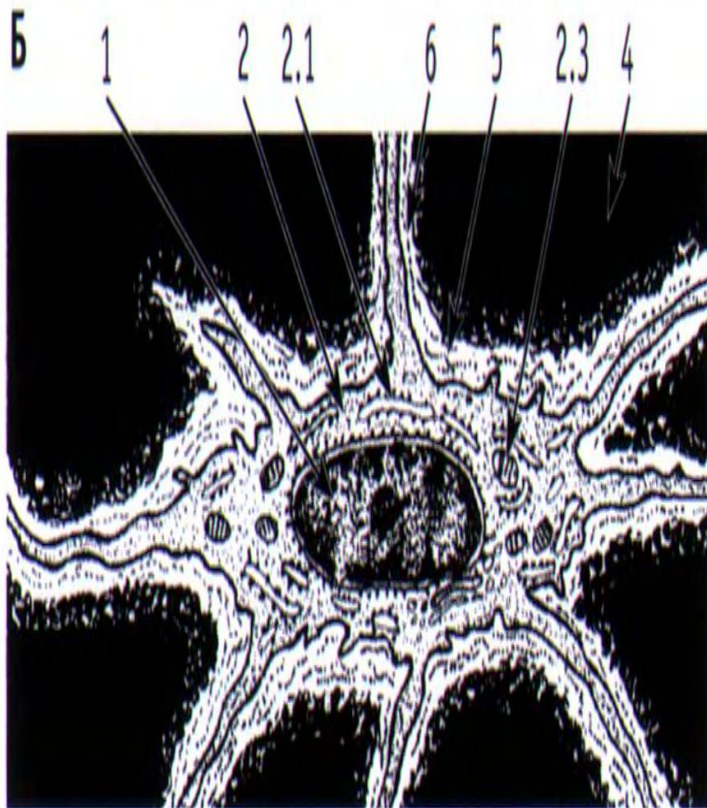
- Синтезирует межклеточное вещество.
- Участвует в синтезе коллагена и минерализации кости

# Остеоцит

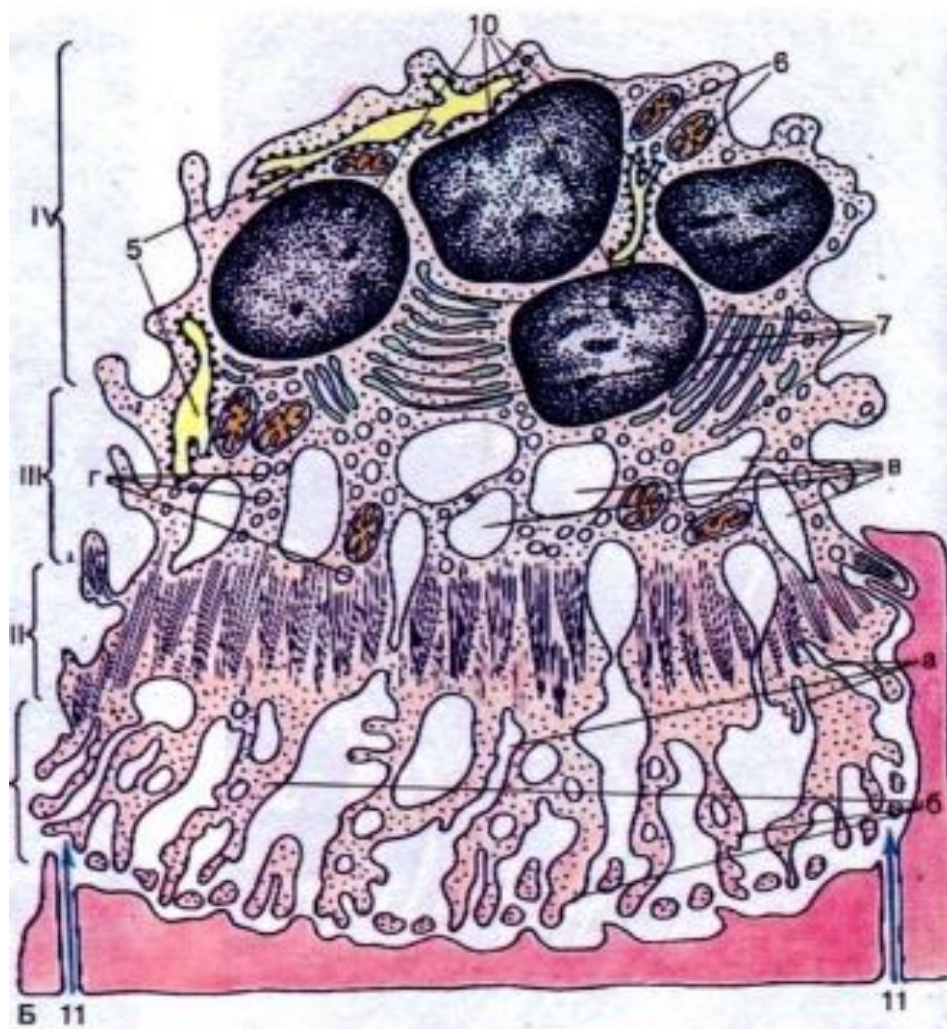




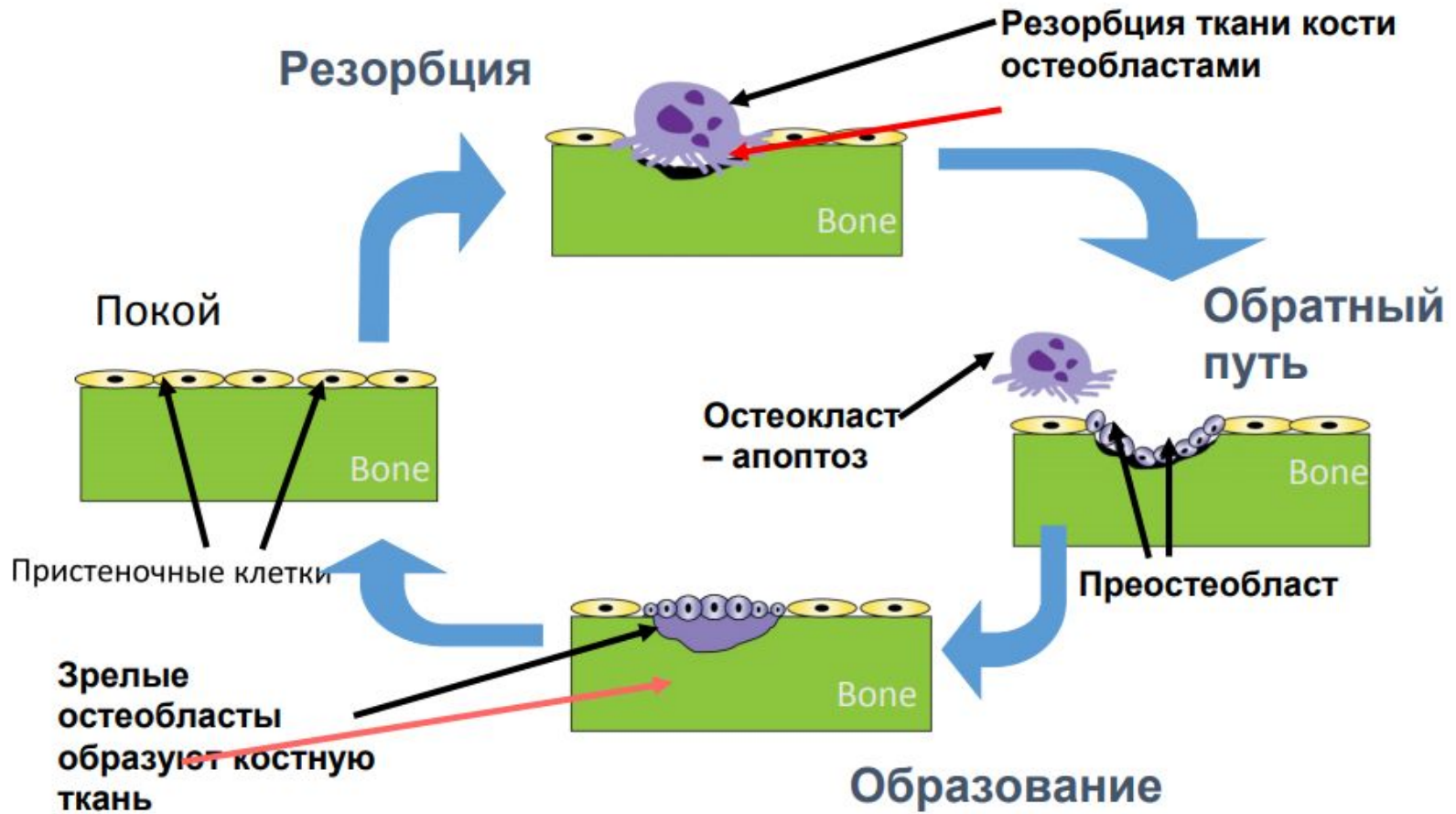
# Остеоцит



# Остеокласт



# Цикл ремоделирования кости



# Типы костей

- **Пластинчатая кость**

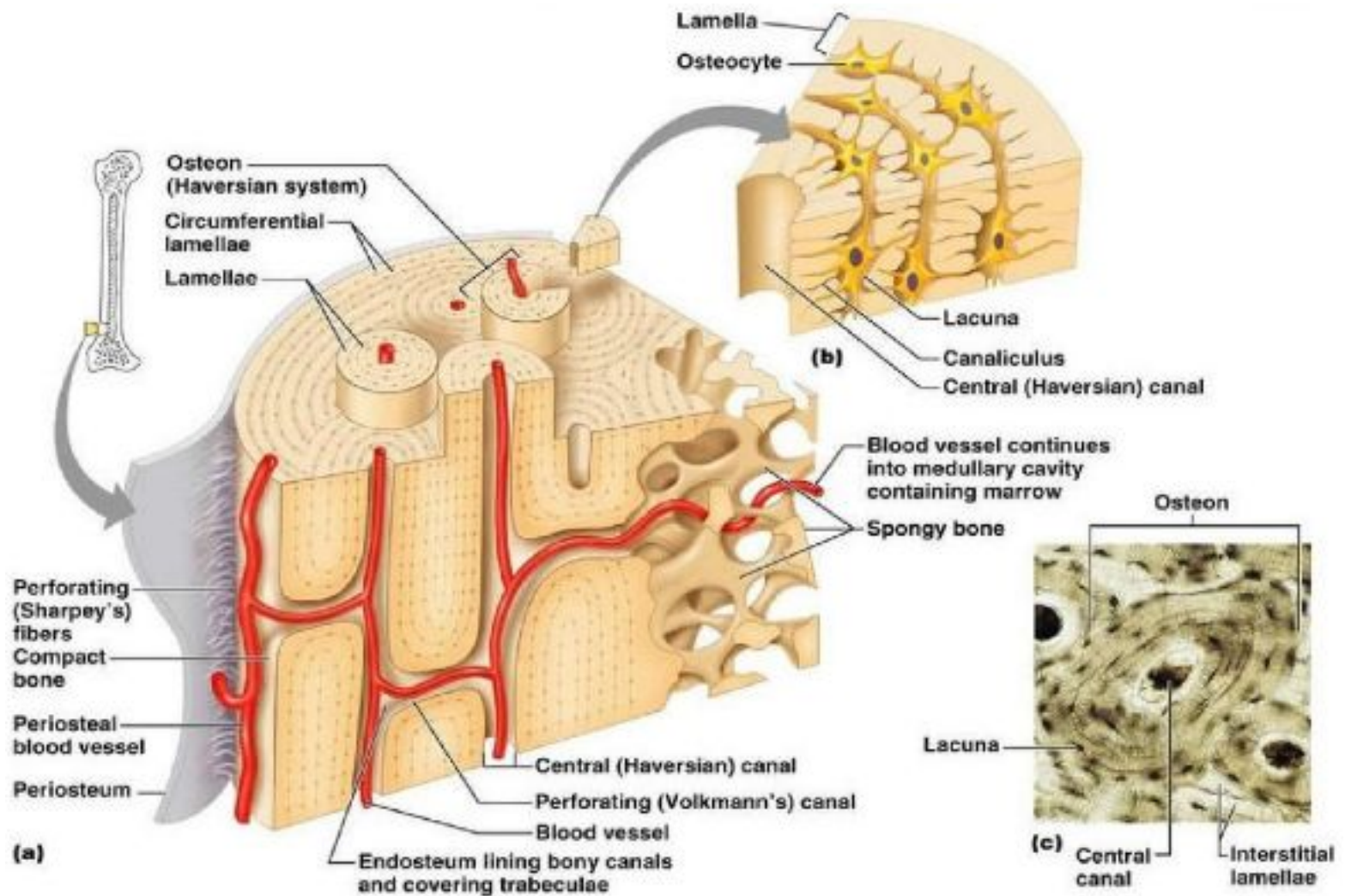
коллагеновых фибрилл, идущих в одном направлении, но под углом к другой пластинке.  
Нормальная взрослая кость.

- **Грубоволокнистая**

состоит из пучков костных волокон, которые идут в разных направлениях.

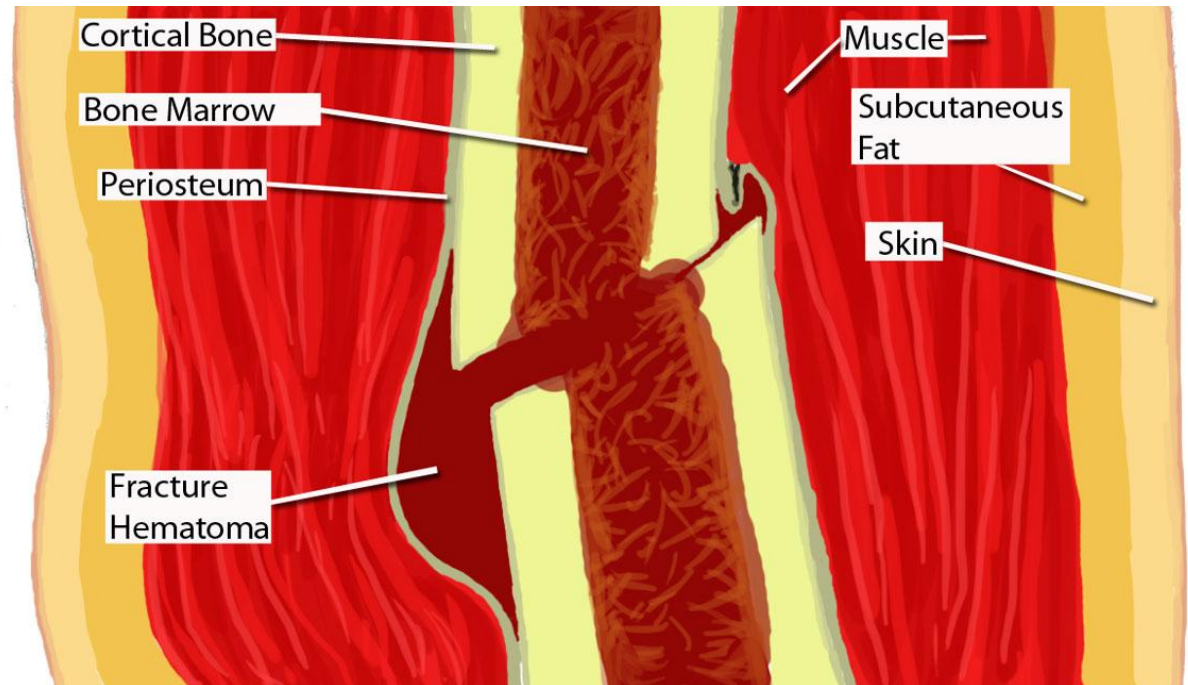
У взрослых наблюдается в местах заживления переломов, прикрепления сухожилий или связок и при патологических состояниях.

# Кость как орган



# Компоненты костеобразования

- Cortex
- Periosteum
- Bone marrow
- Soft tissue



# Требования для регенерации

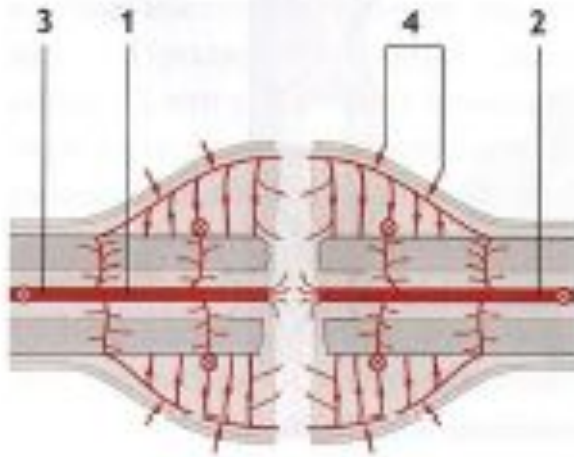
- **Механическая стабильность**
- **Кровоснабжение**

# Кровоснабжение

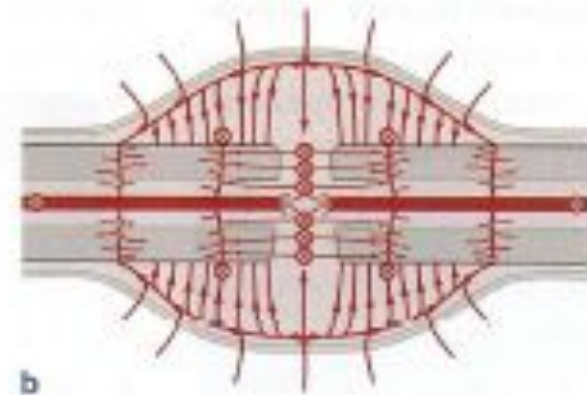
- Обычно основное кровоснабжение представлено диафизом(80 to 85%)
- В надкостнице нижней части кости имеется маленькое отверстие, через которое внутрь кости проходит питающая артерия
- В костном мозге эта артерия разделяется на верхнюю и нижнюю ветви



# Кровоснабжение



а



б

Рис. 1.2.-2а-б Кровоснабжение костной мозоли.

а До перекрытия костной мозолюю.

б После костного сращения.

- 1 Восходящая питающая артерия.
- 2 Нисходящая питающая артерия.
- 3 Метафизарные артерии.
- 4 Перистальные артерии.

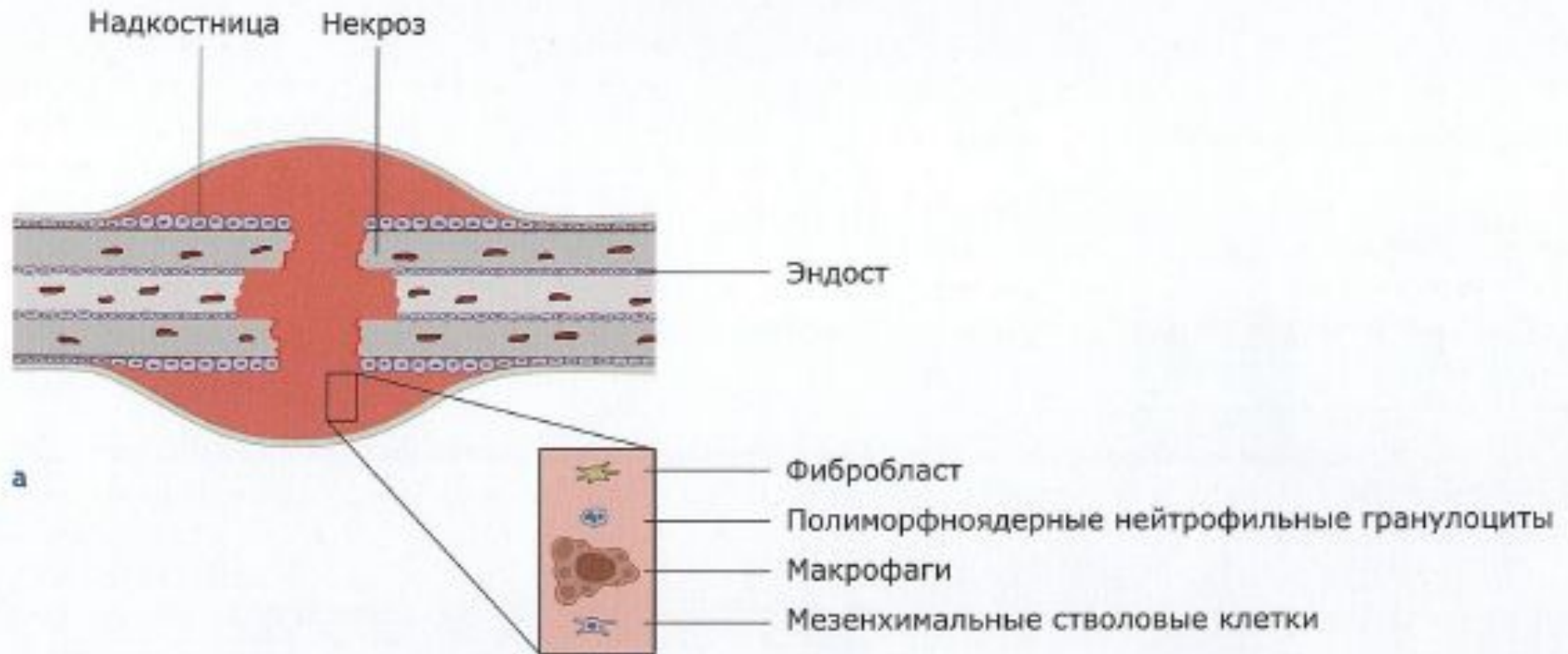
# Сращение перелома

- Первичное, сращение путем внутренней перестройки
- Вторичное, сращение путем формирования костной мозоли

# Сращение перелома

- Воспаление (1-7 сутки)
- Формирование мягкой костной мозоли (2-3 недели)
- Формирование твердой костной мозоли (3-4 месяца)
- Ремоделирование

# Воспаления



**а** Стадия воспаления. Формирование гематомы и ее трансформация в грануляционную ткань с типичным воспалительным каскадом.

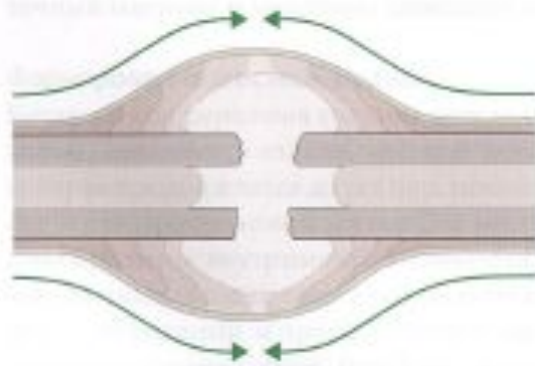
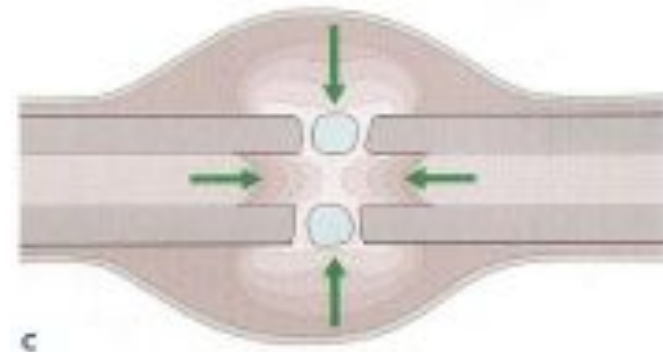
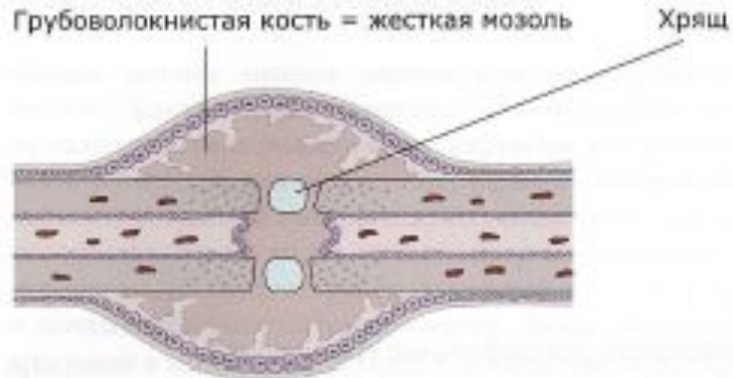
# Формирование мягкой мозоли



Формирование костной муфты вдали от щели перелома за счет интрамембранозной оссификации.

Замещение грануляционной ткани во всей мозоли фиброзной или хрящевой тканью и врастание сосудов в кальцифицированную мозоль. Процесс начинается от периферии к центру

# Формирование твердой мозоли



Полная замена мозоли  
кальцифицированной тканью  
путем интрамембранозной и  
энхондральной оссификации

# Ремоделирование



# Local Regulation of Bone Healing

- Growth factors
- Cytokines
- Prostaglandins/Leukotrienes
- Hormones
- Growth factor antagonists



# Growth Factors

- Transforming growth factor
- Bone morphogenetic proteins
- Fibroblast growth factors
- Platelet-derived growth factors
- Insulin-like growth factors

# Transforming Growth Factor

- Superfamily of growth factors (~34 members)
- Act on serine/threonine kinase cell wall receptors
- Promotes proliferation and differentiation of mesenchymal precursors for osteoblasts, osteoclasts and chondrocytes
- Stimulates both endochondral and intramembranous bone formation
  - Induces synthesis of cartilage-specific proteoglycans and type II collagen
  - Stimulates collagen synthesis by osteoblasts

# Bone Morphogenetic Proteins

- Osteoinductive proteins initially isolated from demineralized bone matrix
  - Proven by bone formation in heterotopic muscle pouch
- Induce cell differentiation
  - BMP-3 (osteogenin) is an extremely potent inducer of mesenchymal tissue differentiation into bone
- Promote endochondral ossification
  - BMP-2 and BMP-7 induce endochondral bone formation in segmental defects
- Regulate extracellular matrix production
  - BMP-1 is an enzyme that cleaves the carboxy termini of procollagens I, II and III

# Bone Morphogenetic Proteins

- These are included in the TGF- $\beta$  family
  - Except BMP-1
- BMP2-7,9 are osteoinductive
- BMP2,6, & 9 may be the most potent in osteoblastic differentiation
- Work through the intracellular Smad pathway
- Follow a dose/response ratio

# BMP Antagonists

- May have important role in bone formation
- Noggin
  - Extra-cellular inhibitor
  - Competes with BMP-2 for receptors

# Fibroblast Growth Factors

- Both acidic (FGF-1) and basic (FGF-2) forms
- Increase proliferation of chondrocytes and osteoblasts
- Enhance callus formation
- FGF-2 stimulates angiogenesis

# Platelet-Derived Growth Factor

- A dimer of the products of two genes, PDGF-A and PDGF-B
  - PDGF-BB and PDGF-AB are the predominant forms found in the circulation
- Stimulates bone cell growth
- Mitogen for cells of mesenchymal origin
- Increases type I collagen synthesis by increasing the number of osteoblasts
- PDGF-BB stimulates bone resorption by increasing the number of osteoclasts

# Insulin-like Growth Factor

- Two types: IGF-I and IGF-II
  - Synthesized by multiple tissues
  - IGF-I production in the liver is stimulated by Growth Hormone
- Stimulates bone collagen and matrix synthesis
- Stimulates replication of osteoblasts
- Inhibits bone collagen degradation



# Cytokines

- Interleukin-1,-4,-6,-11, macrophage and granulocyte/macrophage (GM) colony-stimulating factors (CSFs) and Tumor Necrosis Factor
- Stimulate bone resorption
  - IL-1 is the most potent
- IL-1 and IL-6 synthesis is decreased by estrogen
  - May be mechanism for post-menopausal bone resorption
- Peak during 1<sup>st</sup> 24 hours then again during remodeling
- Regulate endochondral bone formation

# Prostaglandins / Leukotrienes

- Effect on bone resorption is species dependent and their overall effects in humans unknown
- Prostaglandins of the E series
  - Stimulate osteoblastic bone formation
  - Inhibit activity of isolated osteoclasts
- Leukotrienes
  - Stimulate osteoblastic bone formation
  - Enhance the capacity of isolated osteoclasts to form resorption pits

# Hormones

- Estrogen
  - Stimulates fracture healing through receptor mediated mechanism
  - Modulates release of a specific inhibitor of IL-1
- Thyroid hormones
  - Thyroxine and triiodothyronine stimulate osteoclastic bone resorption
- Glucocorticoids
  - Inhibit calcium absorption from the gut causing increased PTH and therefore increased osteoclastic bone resorption

# Hormones (cont.)

- Parathyroid Hormone
  - Intermittent exposure stimulates
    - Osteoblasts
    - Increased bone formation
- Growth Hormone
  - Mediated through IGF-1 (Somatomedin-C)
  - Increases callus formation and fracture strength

# Vascular Factors

- Metalloproteinases
  - Degrade cartilage and bones to allow invasion of vessels
- Angiogenic factors
  - Vascular-endothelial growth factors
    - Mediate neo-angiogenesis & endothelial-cell specific mitogens
  - Angiopoietin (1&2)
    - Regulate formation of larger vessels and branches

# Local Anatomic Factors That Influence Fracture Healing

- Soft tissue injury
- Interruption of local blood supply
- Interposition of soft tissue at fracture site
- Bone death caused by radiation, thermal or chemical burns or infection

# Systemic Factors That Decrease Fracture Healing

- Malnutrition
  - Causes reduced activity and proliferation of osteochondral cells
  - Decreased callus formation
- Smoking
  - Cigarette smoke inhibits osteoblasts
  - Nicotine causes vasoconstriction diminishing blood flow at fracture site
- Diabetes Mellitus
  - Associated with collagen defects including decreased collagen content, defective cross-linking and alterations in collagen sub-type ratios

# Перменное электромагнитное поле

- Одобрено FDA для лечения несращения переломов
- Эффективность костной стимуляции зависит от частоты.

Наиболее эффективны низкочастотные синусоидальные электрические поля в физиологическом (диапазон от 15 до 30 Гц)



# Ультразвук

- Ультразвук низкой интенсивности одобрен FDA для стимулирования заживления свежих переломов
- Модулирует передачу сигнала, увеличивает экспрессию генов, увеличивает кровоток, усиливает ремоделирование кости и увеличивает скорость образования мозоли

# Ультразвук

- Клинические испытания на людях показывают снижение времени регенерации при свежих переломах