

The role of oxygen in wound healing after placing an implant

Роль кислорода в процессе заживления раны после установки имплантата

ДИКТОР 0:28

Our bones are a marvel of natural design, continuously rejuvenating through a finely balanced equilibrium of bone resorption and new bone formation.

ДИКТОР 0:40

A truly miraculous structure is formed, which follows the lines of mechanical load, the trabecular bone.

ДИКТОР 0:49

Sometimes, however, the unexpected happens.

ДИКТОР 0:57

A drill intrudes and destroys the naturally sculpted bone. Blood vessels are torn, and a major defect is created, quickly filling with blood.

ДИКТОР 01:09

The titanium implant is inserted where the tooth was previously lost.

ДИКТОР 01:15

At first the only force holding the implant in place is mechanical friction. This is called primary implant stability. Osseointegration, or secondary implant stability requires a highly complex sequence of additional biodynamic processes. This is facilitated by finely tuned communication between the main actors of wound healing, the cells.

НАДПИСЬ 01:40

CELL-TO-CELL COMMUNICATION

НАДПИСЬ 01:45

OSSEOINTEGRATION

ДИКТОР 01:49

Phase 1 – Hemostasis
Minutes after surgery

ДИКТОР 0:28

Наши кости - чудо, созданное самой природой. Они постоянно обновляются благодаря совершенному балансу между резорпцией и восстановлением костной ткани.

ДИКТОР 0:40

Под воздействием механической нагрузки развивается трабекулярная кость, и ее без преувеличения можно назвать потрясающей структурой.

ДИКТОР 0:49

И все же, иногда возникает экстренная ситуация.

ДИКТОР 0:57

Внезапно сверло разрушает кость, созданную в ходе естественных процессов. Кровеносные сосуды разорваны, и образовавшийся дефект быстро заполняется кровью.

ДИКТОР 01:09

На место отсутствующего зуба устанавливают титановый имплантат.

ДИКТОР 01:15

В первое время имплантат удерживается на месте только за счет механического трения. Это называется первоначальной стабильностью. Вторичная стабильность, или полная остеоинтеграция, наступает лишь после завершения ряда сложнейших биодинамических процессов. Это возможно благодаря отлаженному взаимодействию между клетками – главными участниками процесса заживления раны.

НАДПИСЬ 01:40

МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КОММУНИКАЦИЯ

НАДПИСЬ 01:45

ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ

ДИКТОР 01:49

Фаза 1 – Гемостаз
Первые минуты после операции

The role of oxygen in wound healing after placing an implant

Роль кислорода в процессе заживления раны после установки имплантата

ДИКТОР 01:53

The blood immediately perfuses the surgical site, providing the cues for subsequent healing. Within seconds or minutes ions and serum proteins, such as albumin, fibrinogen and fibronectin, begin adhering to the titanium surface.

ДИКТОР 02:11

Next, the bleeding is stopped by blood platelets also known as thrombocytes. When they are exposed to collagen and other proteins from the traumatized tissue and implant surface, they aggregate and close the ruptured blood vessel.

ДИКТОР 02:26

Platelets release various messenger substances for cell-to-cell communication, such as thromboxane, which promotes platelet aggregation, or PDGF, Platelet Derived Growth Factor, which stimulates the cell division of fibroblasts.

ДИКТОР 02:43

Fibrin monomers spontaneously crosslink, forming a fibrin network. The blood clot permeates the wound space, forming a provisional matrix. It also adheres to the implant surface. This blood clot has tremendous importance as a provisional matrix for subsequent bone healing processes on the implant surface.

НАДПИСЬ 03:05

Phase 2 – Inflammatory phase
Hours after surgery

ДИКТОР 03:11

During the early stages of healing immune cells clean the wound of the very fine bone chips, tissue debris and oral bacteria that remain following the surgical procedure.

ДИКТОР 01:53

Кровь сразу же приливает к месту послеоперационной раны. В ней есть всё необходимое для последующего заживления. В течение минут, или даже секунд, ионы и белки плазмы, такие как альбумин, фибриноген и фибронектин, присоединяются к титановой поверхности имплантата.

ДИКТОР 02:11

Затем кровяные пластинки, также известные как тромбоциты, останавливают кровотечение. При контакте с коллагеном и другими белками в поврежденных тканях и на поверхности имплантата они образуют сгустки и закрывают разрывы в сосудах.

ДИКТОР 02:26

Пластинки выделяют разные активные вещества, необходимые для взаимодействия между клетками, такие как тромбоксан, ответственный за агрегацию тромбоцитов, или тромбоцитарный фактор роста (*PDGF*), который активизирует клеточное деление фибробластов.

ДИКТОР 02:43

Мономеры фибрина сшиваются вместе и образуют прочную сеть. Кровяной сгусток закрывает всю рану, формируя временное межклеточное вещество. Он закрепляется на поверхности имплантата. Роль этого сгустка очень важна, так как он обеспечивает временную основу, необходимую для интеграции имплантата с костной тканью.

НАДПИСЬ 03:05

Фаза 2 – Фаза воспаления
Первые часы после операции

ДИКТОР 03:11

На ранней стадии заживления клетки иммунной системы очищают рану от мельчайших фрагментов кости, бактерий и продуктов разрушения тканей, оставшихся после операции.

The role of oxygen in wound healing after placing an implant

Роль кислорода в процессе заживления раны после установки имплантата

ДИКТОР 03:23

In a first step, bradykinin from the platelets increases blood vessels permeability. As a result, the endothelial cells move apart very slightly.

ДИКТОР 03:45

On the inside of the vascular walls endothelial cells promote the attachment of polymorphonuclear leukocytes from the blood stream. These leukocytes, also known as PMLs, squeeze themselves through the gaps between the endothelial cells. Once they have digested the basal lamina, using proteases, they are free to enter the wound.

ДИКТОР 04:15

PMLs chemotactically navigate toward the wound along a molecular concentration gradient. These molecules include bacterial proteins, fibrinopeptides and proinflammatory interleukins. Upon arrival, they kill bacteria through the release of reactive oxygen species.

ДИКТОР 04:35

PMLs also release highly digestive enzymes such as collagenase and elastase. The wound then proceeds through an uneventful healing process, or a toxic wound environment develops, with elevated bacterial counts and toxic byproducts, potentially leading to wound breakdown and implant loss. PMLs can call for auxiliary support, for example, through the release of monocyte chemotactic protein, or MCP-1. Macrophages respond and are the next actors to arrive on the scene. They too eliminate bacteria by phagocytosis.

ДИКТОР 05:23

Tissue debris is taken up and biochemically degraded. Macrophages synthesize proinflammatory cytokines and proteases. Macrophages dominate during the late inflammatory phase. Using endogenic inhibitors for digesting proteinases, the so called TIMPs, macrophages help stop the rend-off tissue

ДИКТОР 03:23

Прежде всего, брадикинин в кровяных пластинках повышает сосудистую проницаемость, способствуя разобщению эндотелиальных клеток.

ДИКТОР 03:45

На внутренней стороне сосудистых стенок эндотелиальные клетки привлекают к себе полиморфноядерные лейкоциты из кровотока. Эти лейкоциты (или ПМЯЛ) протискиваются сквозь промежутки между эндотелиальными клетками. Растворив базальную мембрану своими протеазами, они проникают в область воспаления.

ДИКТОР 04:15

С помощью хемотаксических медиаторов лейкоциты мигрируют в зону повреждения по градиенту концентрации молекул. К этим молекулам относятся бактериальные белки, фибринопептиды и противовоспалительные интерлейкины. Затем, уже на месте они убивают бактерии, высвобождая кислородные радикалы.

ДИКТОР 04:35

Также ПМЯЛ синтезируют ферменты с высокими растворяющими характеристиками, такие как коллагеназа и эластаза. Заживление раны либо благополучно продолжается, либо в ней формируется токсическая среда с повышенным содержанием бактерий и токсичных продуктов обмена, что в перспективе может привести к расхождению раны и потере имплантата. ПМЯЛ могут прибегнуть к дополнительной поддержке, например, высвободив белок хемотаксиса моноцитов. Тогда на арену выходят микрофаги – они также уничтожают бактерии посредством фагоцитоза.

ДИКТОР 05:23

Продукты разрушения ткани из раны разлагаются биохимическим путем. Макрофаги синтезируют противовоспалительные цитокины и протеазы. Макрофагам принадлежит ведущая роль в завершении фазы воспаления. С помощью эндогенных ингибиторов расщепления

The role of oxygen in wound healing after placing an implant

Роль кислорода в процессе заживления раны после установки имплантата

destruction started by PMLs. This preserves the matrix proteins and proteoglycans in the wound, which in turn protect important growth factors. Messenger substances, such as VEGF, PDGF and FGF stimulate fibroblasts and angiogenesis which initiate the proliferative phase.

НАДПИСЬ 06:06

Phase 3 – Proliferative phase
Days after surgery

ДИКТОР 06:12

Fibroblasts appear on the third or fourth day. They migrate into the wound, using amoeboid movements. They synthesize the protective and stabilizing components of the extracellular matrix such as collagen, elastin and proteoglycans. The low oxygen concentration in the tissue affects both macrophages and endothelial cells, stimulating them to create the intercellular transcription factor, hypoxia inducible factor or HIF. Subsequently formed VEGF in turn influences perivascular cells.

ДИКТОР 06:49

Perivascular cells are mesenchymal stem cells, found on blood vessels.

ДИКТОР 06:59

They migrate along the VEGF gradient into areas of low partial oxygen pressure. Here they form new blood vessels that finally integrate into the existing vascular network. Angiogenesis restores the oxygen supply and forms the foundation of bone healing.

протеиназ, макрофаги помогают остановить разрушение тканей, инициированное ПМЯЛ. Это позволяет белковой матрице и протеогликанам оставаться в ране, в свою очередь поддерживая важные факторы роста. Такие активные вещества, как фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*), тромбоцитарный фактор роста (*PDGF*) и фибробластный фактор роста (*FGF*) стимулируют фибробласты и процесс ангиогенеза, с которого начинается фаза пролиферации.

НАДПИСЬ 06:06

Фаза 3 – Фаза пролиферации
Дни после операции

ДИКТОР 06:12

На 3-4-й день появляются фибробласты. Амебоидными движениями они продвигаются в зону поражения, где синтезируют защитные и стабилизирующие компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген, эластин и протеогликаны. Низкий уровень кислорода в тканях влияет как на макрофаги, так и на эндотелиальные клетки, стимулируя их для образования факторов транскрипции и гипоксия-индуцируемого фактора (*или HIF*). Образовавшийся после этого фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*), в свою очередь, оказывает воздействие на периваскулярные клетки.

ДИКТОР 06:49

Периваскулярные клетки – это мезенхимальные стволовые клетки в кровеносных сосудах.

ДИКТОР 06:59

Они мигрируют в зоны низкого парциального давления кислорода по градиенту сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*). Там они формируют новые кровеносные сосуды, которые впоследствии станут частью сосудистой сети. Ангиогенез увеличивает запасы кислорода и закладывает основы для восстановления костной ткани.

The role of oxygen in wound healing after placing an implant

Роль кислорода в процессе заживления раны после установки имплантата

ДИКТОР 07:24

Starting around day seven, activated osteoclasts attach themselves to the fracture edges of the residual bone, resorbing it and creating space for bone healing. However, this will initially reduce the primary stability of the implant.

ДИКТОР 07:49

Here the osteoclasts dissolve the bone, using hydrochloric acid and proteases releasing BMP, TGF- β and PDGF from the bone matrix, which in turn initiate the formation of new bone. Perivascular cells not only create new blood vessels, they also migrate toward existing trabecular and to the implant surface, where they differentiate into new osteoblasts under the influence of BMPs from the dissolved bone.

ДИКТОР 08:21

The adsorbed proteins, such as fibronectin, have a crucial influence on the attachment of bone progenitor cells to the implant surface.

ДИКТОР 08:40

The osteoblasts form an organic matrix that is mineralized by incorporating calcium phosphate. Under the optical microscope bone is visible on the implant surface. Under the electron microscope, though, a thin protein layer is seen between the bone and the titanium surface. Mechanical stability is ensured by interlocking with the surface of the implant. At the end of the first week after surgery woven bone is formed at the implant surface. This in turn promotes increasing secondary stabilization of the implant, making up for the progressive loss of primary stability. The formation of woven bone concludes the proliferative phase.

ДИКТОР 07:24

Примерно на 7-й день активизируются остеокласты, которые прикрепляются к костным фрагментам. Начинается резорбция кости. Так создается пространство для регенерации ткани. Но в то же время, это снижает первоначальную стабильность имплантата.

ДИКТОР 07:49

Остеокласты растворяют старую кость, выделяя соляную кислоту и протеазы, высвобождающие из костного матрикса морфогенетические белки кости (*BMP*), трансформирующий ростовой фактор бета (*TGF- β*) и тромбоцитарный фактор роста (*PDGF*). Они, в свою очередь, иницируют формирование новой кости. Периваскулярные клетки не просто создают новые кровеносные сосуды, но также мигрируют в зону существующей трабекулярной кости и поверхности имплантата. Там они дифференцируются в новые остеобласты под влиянием морфогенетических белков кости из растворенной костной ткани.

ДИКТОР 08:21

Адсорбированные белки, такие как фибронектин, играют первостепенную роль в прикреплении прогениторных костных клеток к поверхности имплантата.

ДИКТОР 08:40

Остеобласты формируют межклеточное вещество, в котором откладывается фосфорнокислый кальций, минерализуя его. Под оптическим микроскопом на поверхности имплантата можно увидеть костную ткань. А под электронным микроскопом можно увидеть даже тонкий белковый слой между костью и титановой поверхностью. Механическая стабильность обеспечивается за счет сцепления имплантата с костью. К концу первой недели после операции на его поверхности формируется незрелая костная ткань. Это в свою очередь стимулирует вторичную стабилизацию имплантата, компенсируя устойчивую потерю первичной стабильности. Фаза пролиферации завершается образованием незрелой костной

The role of oxygen in wound healing after placing an implant

Роль кислорода в процессе заживления раны после установки имплантата

НАДПИСЬ 09:32

Phase 4 - Remodeling phase
Weeks after surgery

ДИКТОР 09:36

Orderly and coordinated bone remodeling restores the stability of the site. Load adaptation is of pivotal importance in this context. Initially, woven bone will have grown in the valleys of the implant surface and parallel to it. After remodeling most bone will be structured perpendicularly to the peaks of the implant threads, at right angles to the implant surface. The architecture and organization of this becomes trabecular. The structure is thought to be directly responsive to forces imposed through the implant to the interfacial tissues.

ДИКТОР 10:12

This is made possible by the synergy of the osteoblasts and osteoclasts. The osteoclasts, activated by the osteoblasts messenger RANKL, resorb the woven bone. The osteoblasts then lay down highly organized lamellar bone. The work of both cells is mainly coordinated by the osteocyte and its own messengers such as sclerostin. Lamellar bone structures are formed. Similar to the arches and vaults in a gothic cathedral they absorb the stresses of a colossal load.

ДИКТОР 10:45

We are back at an efficient trabecular bone meshwork. Perfectly adapted to the new situation. Osseointegration, a highly complex biodynamic process of cell-to-cell communication, is completed.

ткани.

НАДПИСЬ 09:32

Фаза 4 – Ремоделирование костной ткани
Недели после операции

ДИКТОР 09:36

Благодаря упорядоченному процессу ремоделирования кости поврежденный участок постепенно восстанавливается. Здесь адаптация кости к механическим нагрузкам является ключевым моментом. Первоначально, незрелая костная ткань растет, проникая в углубления на поверхности имплантата, и параллельно ей. В конце процесса ремоделирования мы увидим, что большая часть костной ткани расположена перпендикулярно к краю резьбы имплантата, под прямым углом к его поверхности. По структуре и строению кость становится трабекулярной. Она непосредственно реагирует на прямое воздействие, поступающее через имплантат к поверхностной ткани.

ДИКТОР 10:12

Это возможно благодаря совместным действиям остеобластов и остеокластов. Остеобласты секретируют лиганды рецепторов активатора фактора нуклеации каппа В (*RANKL*), которые активизируют остеокласты. Те, в свою очередь, начинают резорбировать костную ткань. Затем остеобласты закладывают основы пластинчатой костной ткани. Работа обоих видов клеток координируется остеоцитами с помощью вырабатываемого ими склеростина. Итак, пластинчатая костная ткань сформирована. Подобно аркам и своду готического собора, она может выдерживать колоссальные нагрузки.

ДИКТОР 10:45

Перед нами снова сетчатая структура трабекулярной костной ткани, полностью приспособленная к новой ситуации. Оссеоинтеграция - сложный биодинамический процесс межклеточной коммуникации, успешно завершена.